

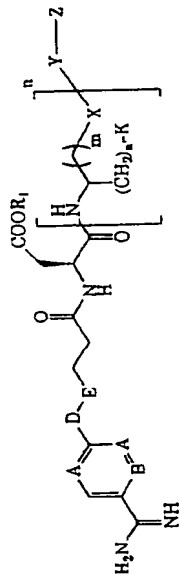
## 【特許請求の範囲】

1. 哺乳動物体内で、活性化された血小板を含む血栓の部位に局在する放射性医薬において、血栓中の血小板に特異的に結合することのできる線状擬似ペプチド含有リガンドおよび擬似ペプチド含有リガンドと錯生成した放射性核種からなる放射性医薬。

2. 放射性核種は、 $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{169}\text{Yb}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{169}\text{Er}$ ,  $^{121}\text{Sn}$ ,  $^{127}\text{Te}$ ,  $^{143}\text{Pr}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{109}\text{Pd}$ ,  $^{165}\text{Dy}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{14}\text{P}$ , および  $^{153}\text{Sm}$  からなる群から選ばれた、請求項1記載の放射性医薬。

3. 放射性核種は  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  である、請求項2記載の放射性医薬。

4. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、Aは-CH-または-N-であり、そしてBは-CH-または-N-であるが、ただしAが-N-、Bが-CH-である場合、またBが-N-である場合には、Aは-CH-であることを条件とし；-D-E-は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-か、または-NHCO-であるが、ただしAが-N-であるときには、-D-E-は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-であり、またBが-N-であるときには、-D-E-は-NHCO-であることを条件とし；R<sub>1</sub>は水素、低級アルキル、またはアシルオキシアルキルであり；Kは水素、カルボキシル、低級アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族、あるいはアルキレンまたは置換アルキレン、即ち次の置換：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニジン、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキ

## (12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-504801

(P2001-504801A)

(43)公表日 平成13年4月10日(2001.4.10)

(51)Int. Cl.	識別記号	FI	フィード(参考)
A61K 51/00	607	A61K 43/00	607A
31/00		31/00	
38/00		C07K 5/068	
C07K 5/068		5/072	
5/072		A61K 37/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全127頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平10-501043	(71)出願人	ジー、ディー、サール アンド カンパニ
(80) (22)出願日	平成9年6月5日(1997.6.5)		
(85)補正文提出日	平成10年12月10日(1998.12.10)		
(86)国際出願番号	PCT/US97/09292		
(87)国際公開番号	WO97/47329		
(87)国際公開日	平成9年12月18日(1997.12.18)		
(31)優先権主張番号	60/019, 613	(71)出願人	マリククロード メディカル、インコーポレーテッド
(32)優先日	平成8年6月10日(1996.6.10)		
(33)優先権主張国	米国 (US)		
		(74)代理人	井理士 後村 崎 (外3名)

(54)【発明の名称】 血栓サイトに局在化可能な放射性医薬組成物

(57)【要約】

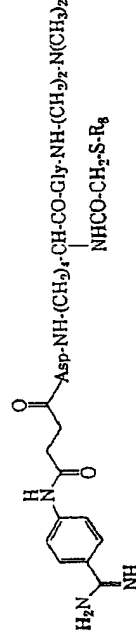
この発明は、哺乳動物体内の活性化血小板含有血栓サイトに局在化可能な放射性医薬組成物に関する。この発明の放射性医薬組成物は、血栓中の血小板の GPIIb/IIIa インテグリン受容体に特異的に結合可能な配位子を持つ直鎖状ペプチド鎖およびそのペプチド鎖に放射性核種含有配位子が有結合的に結合可能な放射性核種からなる。この発明の放射性医薬組成物は、特定金属放射性核種と複合して、血栓サイトの造影又は放射線療法用の、診断用又は治療用放射性医薬組成物として使用される。この発明では、さらに、特定の診断用金属放射性核種と複合化したこの発明の放射性医薬組成物を、診断上有効な配位して、血小板内の血栓サイトに局在化させたこの発明の放射性医薬組成物を、治療上有効な配位して、血小板内の血栓サイトの治療を行う方法並びにこれら放射性医薬組成物を調製するキットが提供される。

は0-6であり、TはYへ付けるための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリール基である)であり; p"は0, 1であり、もしp"が1であるならば、QまたはTで定義された基のうちのただ一つのみがYに付き; A<sub>1</sub>は天然または非天然α-アミノ酸またはβ-アミノ酸であり; L, L'は水素、カルボキシル、低級アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族基、あるいは次の置換基: 第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つを有するアルキレンであり; p''''は0-3であり; p''''は0-3であり; L"は水素、低級アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族基、あるいは次の置換基: 第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つを有するアルキレンである)である、上記放射性医薬。

6. AおよびBはCHである、請求項5記載の放射性医薬。

7. D-EはNHCOである、請求項6記載の放射性医薬。

8. 擬似ペプチド含有リガンドは構造:

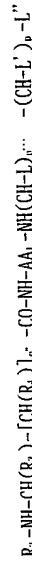


式中、R<sub>9</sub>は適当な硫黄保護基である、を有する、請求項7記載の放射性医薬。

シカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つで置換されたアルキレンであり; XはNH、CO、S、またはOであり; YはNH、CO、CS、CONH、CSNH、NHCO、NHCS、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONHであるが、ただしXがSであるとき、XとYとは異なり、XがOであるとき、YはCOであり、XがSであるとき、YはS、COまたはCSであり、XがNHであるとき、YはCO、CONH、CSNH、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONHであり、XがNHであるとき、YはNH、NHCOまたはNHCSでなく、XがCOであるとき、YはNH、OまたはSであり、またXがCOであるとき、YはCO、CS、CONH、CSNH、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CONHである; nは0-5であり; n'は0か1であり; mは0-10であり、そしてZは放射性核種を共有結合でつなぐことのできる金属結合基である、

を有する、請求項1記載の放射性医薬。

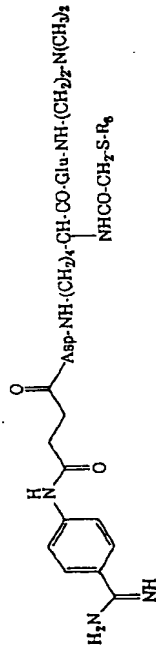
5. 請求項4記載の放射性医薬において、Zは



(式中、R<sub>2</sub>はCONH(R<sub>3</sub>)-S-R<sub>6</sub>であり; R<sub>3</sub>はH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sub>7</sub>であり; pは1-5であり; R<sub>7</sub>は水素、第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、またはイミンであり; R<sub>6</sub>は水素、脂肪族または芳香族アシル、アセトアミドアルキル、ベンズアミドアルキル、非置換または置換テトラヒドロピラニル、非置換または置換テトラヒドロフラン、またはアルコキシアルキルであり; R<sub>3</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Q(式中、p'は0-6であり、QはYに付けるための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、

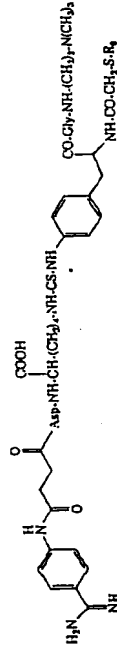
アリールまたは置換アリールである)であり; R<sub>4</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-T(式中、s

9. 擬似ペプチド含有リガンドは構造：



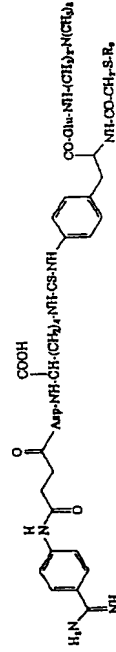
式中、R<sub>a</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項7記載の放射性医薬。

10. 擬似ペプチド含有リガンドは構造：



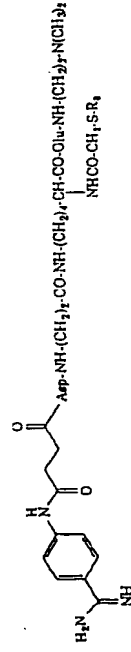
式中、R<sub>a</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項7記載の放射性医薬。

11. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



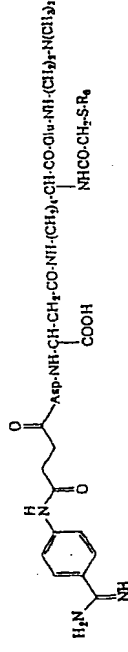
式中、R<sub>a</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項7記載の放射性医薬。

12. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



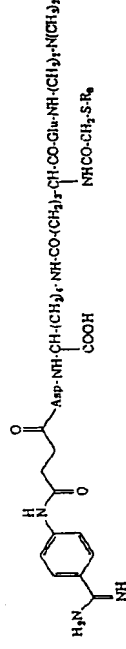
式中、R<sub>a</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項7記載の放射性医薬。

13. 擬似ペプチド含有リガンドは構造：



式中、R<sub>a</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項7記載の放射性医薬。

14. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



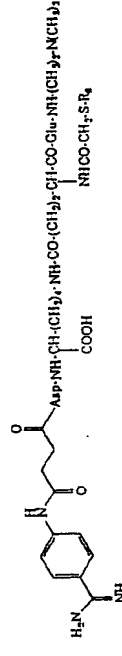
式中、R<sub>a</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項7記載の放射性医薬。

15. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



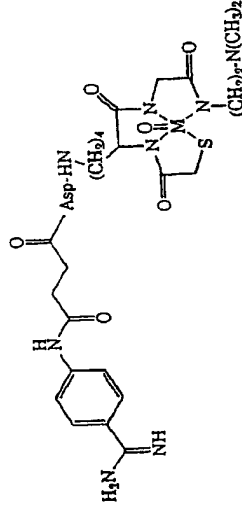
式中、R<sub>a</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項7記載の放射性医薬。

16. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



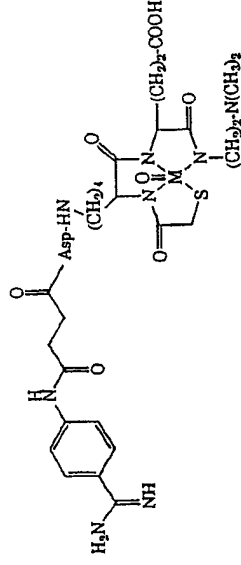
式中、R<sub>a</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項7記載の放射性医薬。  
17. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：

(7)



式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 90Y, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Smからなる群から選ばれる、を有する、請求項7記載の放射性医薬。

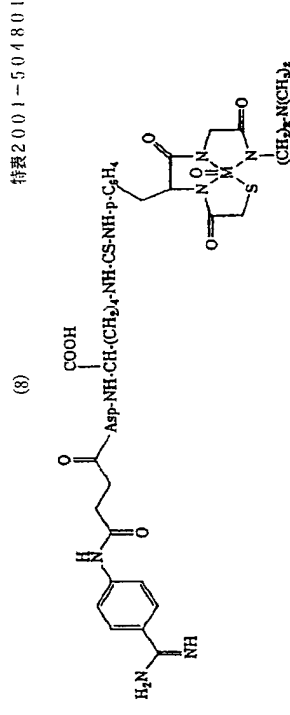
18. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：



式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 90Y, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Smからなる群から選ばれる、を有する、請求項7記載の放射性医薬。

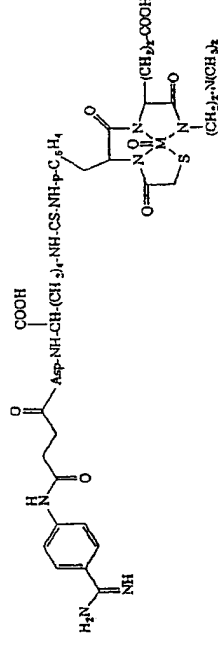
19. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：

(8)



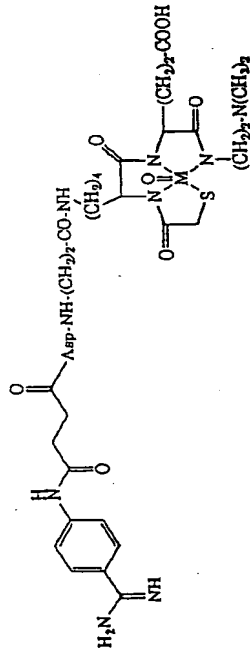
式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 90Y, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Smからなる群から選ばれる、を有する、請求項7記載の放射性医薬。

20. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：



式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 90Y, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Smからなる群から選ばれる、を有する、請求項7記載の放射性医薬。

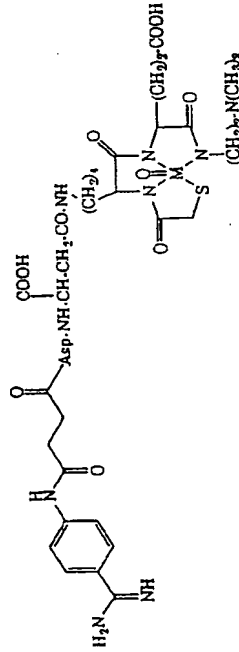
21. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：



式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 90Y, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Smからなる群から選ばれる、

を有する、請求項7記載の放射性医薬。

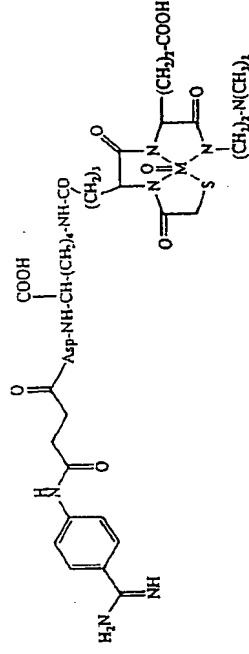
22. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：



式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 90Y, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Smからなる群から選ばれる、

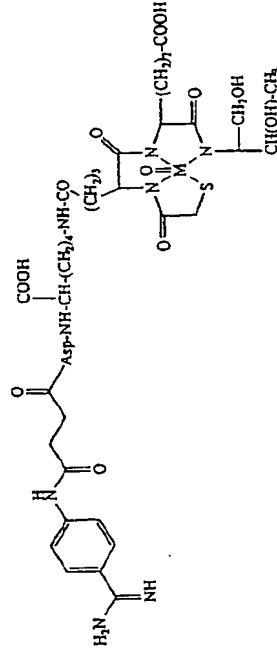
を有する、請求項7記載の放射性医薬。

23. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：



式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 90Y, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Smからなる群から選ばれる、を有する、請求項7記載の放射性医薬。

24. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：

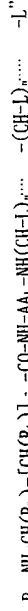


式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 90Y, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Smからなる群から選ばれる、を有する、請求項7記載の放射性医薬。

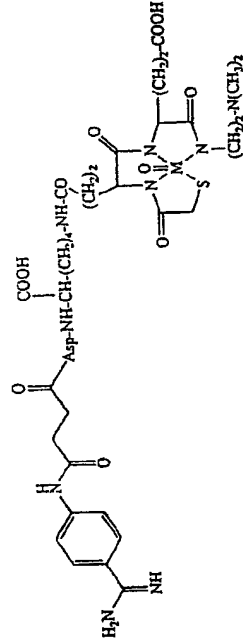
25. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：

キル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つで置換されたアルキレンであり；XはNH、CO、S、またはOであり；YはNH、CO、CS、CONH、CSNH、NHCO、NHCS、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONHであるが、ただしXがSであるとき、XとYとは異なり、XがOであるとき、YはCOであり、XがSであるとき、YはS、COまたはCSであり、XがNHであるとき、YはCO、CONH、CSNH、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONHであり、XがNHであるとき、YはNH、NHCOまたはNHCSでなく、またXがCOであるとき、YはNH、OまたはSであり、またXがCOであるとき、YはCO、CS、CONH、CSNH、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONHであるとき、Zは放射性医薬製造用リガンド組成物。

27. 請求項26記載のリガンドにおいて、Zは

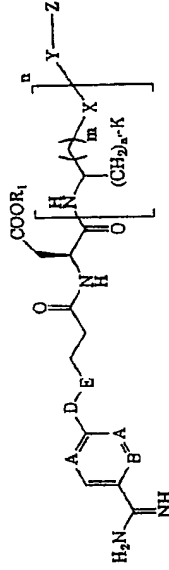


(式中、R<sub>2</sub>はCOCH(R<sub>5</sub>)-S-R<sub>6</sub>であり；R<sub>3</sub>はH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sub>7</sub>であり；pは1-5であり；R<sub>4</sub>は水素、第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、またはイミンであり；R<sub>5</sub>は水素、脂肪族または芳香族アシル、アセトアミドアルキル、ベンズアミドアルキル、非置換または置換テトラヒドロピラニル、非置換または置換テトラヒドロフラン、またはアルコキシアルキルであり；R<sub>6</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Q(式中、p'は0-6であり、QはYへの結合のための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリール基である)であり；R<sub>7</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-T(式中、Sは



式中、Mは67Ga、111In、99mTc、169Yb、186Re、90Y、67Cu、186Re、169Er、121Sn、127Te、143Pr、198Au、109Pd、165Dy、32P、142Pr、および153Smから選ばれる、を有する、請求項7記載の放射性医薬。

26. 構造：



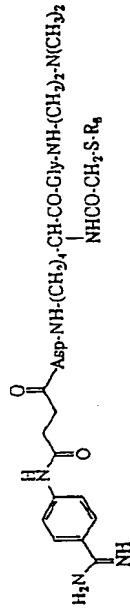
式中、Aは-CH-または-N-であり、そしてBは-CH-または-N-であるが、ただしAが-N-、Bが-CH-である場合、またBが-N-である場合には、Aは-CH-であることを条件とし；-D-E-は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-または-NHCO-であり、またBが-N-であるときには、-D-E-は-NHCO-H<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-であり、R<sub>1</sub>は水素、低級アルキル、またはアシルオキシアルキルであることを条件とし；R<sub>2</sub>は水素、低級アルキル、置換または非置換芳香族、あるいはアルキレンまたは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアル

0-6であり、TはYへの結合のための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリール基である)であり;p"は0、1であり、もしp"が1であるならば、QまたはTで定義された基のうちのただ一つのみがYに付き;A,A'は天然または非天然 $\alpha$ -アミノ酸または $\beta$ -アミノ酸であり;L,L'は水素、カルボキシル、低級アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基:第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つを有するアルキレンであり;p'は0-3であり;p''は0-3であり;L"は水素、低級アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基:第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つを有するアルキレンである)である、上記リガンド。

28. AおよびBはCHである、請求項27記載のリガンド。

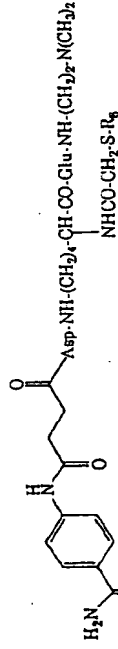
29. D-EはNHCOである、請求項28記載のリガンド。

30. 構造:



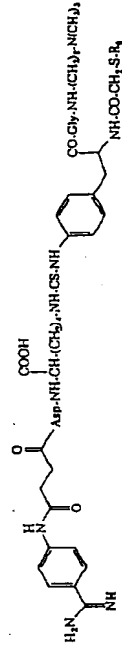
式中、R<sub>6</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項29記載のリガンド。

31. 構造:



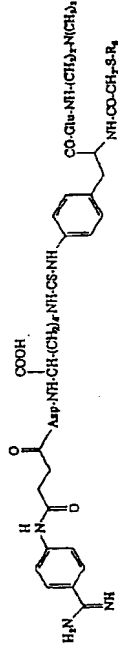
式中、R<sub>6</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項29記載のリガンド。

32. 構造:



式中、R<sub>6</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項29記載のリガンド。

33. 構造:



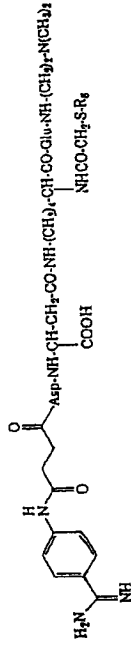
式中、R<sub>6</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項29記載のリガンド。

34. 構造:



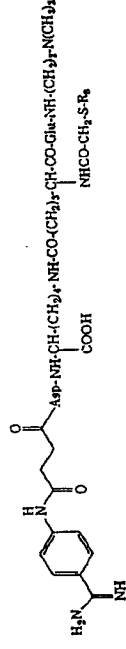
式中、R<sub>6</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項29記載のリガンド。

35. 構造:



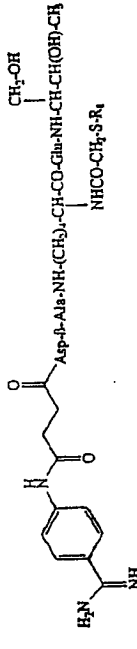
式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項29記載のリガンド。

36. 構造：



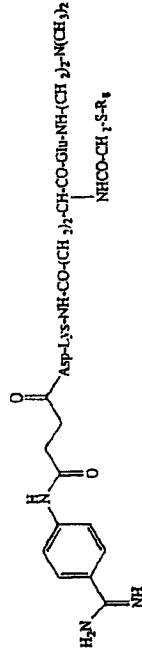
式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項29記載のリガンド。

37. 構造：



式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項29記載のリガンド。

38. 構造：



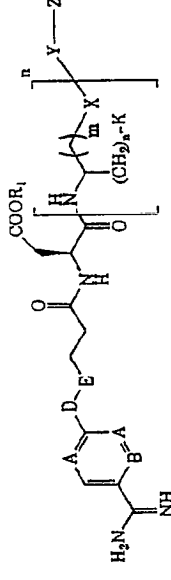
式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項29記載のリガンド。

39. 製薬上容認しうるピペリジンに、選ばれた置換芳香族を標識するの十分な量の還元剤を含む  
ンドと、選ばれた放射性核種で組成物を標識するの十分な量の還元剤を含む

容器からなる、放射性医薬組成物調製用キット。

40. 放射性核種は、<sup>67</sup>Ga, <sup>111</sup>In, <sup>99m</sup>Tc, <sup>169</sup>Yb, <sup>186</sup>Re, <sup>90</sup>Y, <sup>67</sup>Cu, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>169</sup>Er, <sup>121</sup>Sn, <sup>127</sup>Te, <sup>143</sup>Pr, <sup>198</sup>Au, <sup>109</sup>Pd, <sup>165</sup>Dy, <sup>32</sup>P, <sup>14</sup>P, および<sup>153</sup>Smからなる群から選ばれる、請求項39記載のキット。  
41. 放射性核種は<sup>99m</sup>Tcである、請求項40記載のキット。

42. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：

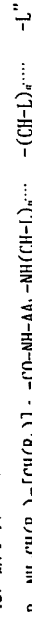


式中、Aは-CH-または-N-であり、そしてBは-CH-または-N-であるが、ただしAが-N-、Bが-CH-であるとき、またBが-N-である場合には、Aは-CH-であることを条件とし；-D-Eは-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-か、または-NHCO-であるが、ただしAが-N-であるときには、-D-Eは-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-であり、またBが-N-であるときには、-D-Eは-NHCO-であることを条件とし；R<sub>1</sub>は水素、低級アルキル、またはアシルオキシアルキルであり；Kは水素、カルボキシル、低級アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族、あるいはアルキレンまたは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシルアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つで置換されたアルキレンであり；XはNH、CO、SまたはOであり；YはNH、CO、CS、CONH、CSNH、NHCO、NHCS、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONHで



あるが、ただし、XがSであるとき、XとYとは異なり、XがOである場合、YはCOであり、XがSであるとき、YはS、COまたはCSであり、XがNHであるとき、YはCO、CONH、CSNH、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONHであり、XがNHであるとき、YはNH、NHCOまたはNHCSでなく、XがCOであるとき、YはNH、OまたはSであり、またXがCOであるとき、YはCO、CS、CONH、CSNH、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONHではないことを条件とし；nは0-5であり；nは0か1であり；mは0-10であり、そしてZは放射性核種を共有結合でつなぐことのできる金属錯合体である、を有する、請求項39記載のキット。

43. 請求項42記載のキットにおいて、Zは



(式II)、R<sub>2</sub>はCONH(R<sub>5</sub>)-S-R<sub>6</sub>であり；R<sub>5</sub>はH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>7</sub>であり；pは1-5であり；R<sub>7</sub>は水素、第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、またはイミンであり；R<sub>6</sub>は水素、脂肪族または芳香族アシル、アセトアミドアルキル、ベンズアミドアルキル、非置換または置換テトラヒドロピラニル、非置換または置換テトラヒドロフラン、またはアルコキシアルキルであり；R<sub>8</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q(式II)、p'は0-6であり、QはYへの結合のための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリールである)であり；R<sub>1</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-T(式II)、sは0-6であり、TはYへの結合のための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリール基である)であり；p''は0、1であり、もしp''が1であるならば、QまたはTで置換された基のうちのただ一つのみがYに付き；A<sub>1</sub>は天然または非天然α-アミノ酸またはβ-アミノ酸であり；L、L'、L''は水素、カルボキシル、低級アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族

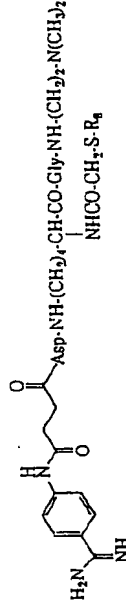
基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、

環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の1つを有するアルキレンであり；p'''は0-3であり；p''''は0-3であり；L''は水素、低級アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキルまたはアルキルチオアルキル、の1つを有するアルキレンである)である、上記キット。

44. AおよびBはCHである、請求項43記載のキット。

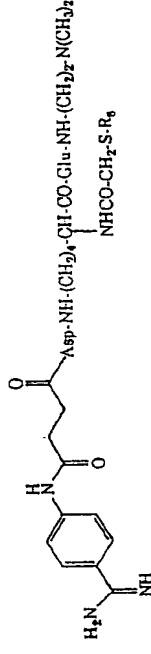
45. D-EはNHCOである、請求項44記載のキット。

46. 擬似ペプチド含有リガンドは構造：



式中、R<sub>9</sub>は適当な硫黄保護基である、を有する、請求項45記載のキット。

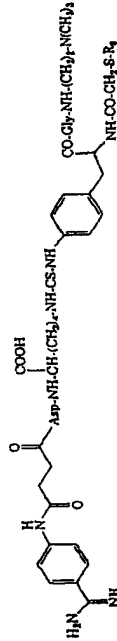
47. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>9</sub>は適当な硫黄保護基である、を有する、請求項45記載のキット。

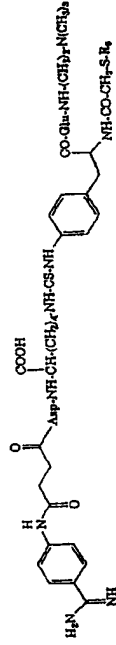
(19)

48. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



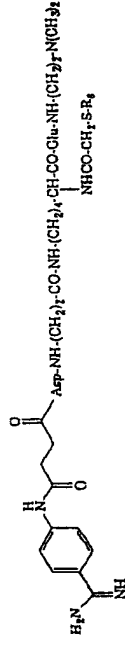
式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項45記載のキット。

49. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



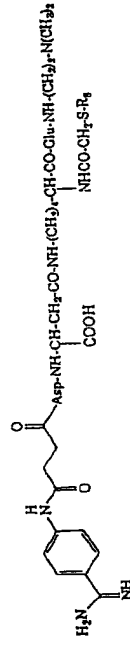
式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項45記載のキット。

50. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項45記載のキット。

51. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：

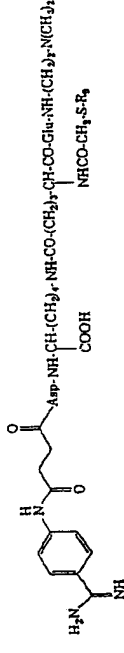


式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、

を有する、請求項45記載のキット。

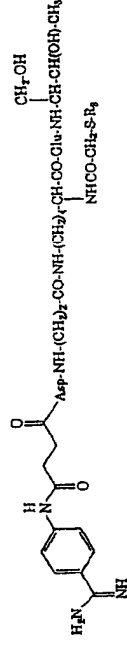
(20)

52. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



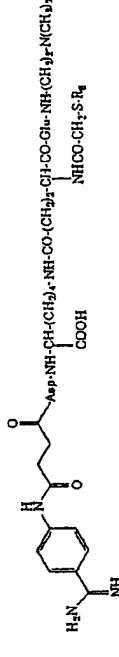
式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項45記載のキット。

53. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項45記載のキット。

54. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



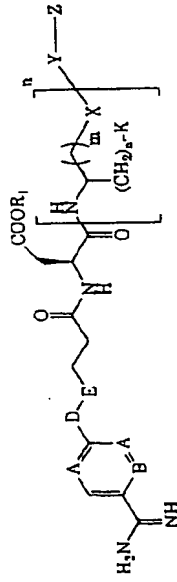
式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項45記載のキット。

55. 血栓部位のイメージング法において、診断用放射性核種で錯生成させた診断上有効な量の線状擬似ペプチド含有リガンドを投与し、そして血栓の部位に局在する核種を検知することからなる上記方法。

56. 放射性核種は<sup>67</sup>Ga, <sup>111</sup>In, <sup>99m</sup>Tc, <sup>169</sup>Yb, および<sup>186</sup>Reからなる群から選ばれた、請求項55記載の方法。

57. 放射性核種は<sup>99m</sup>Tcである、請求項56記載の方法。

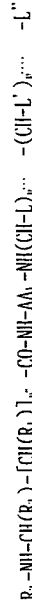
58. 放射性核種と錯生成する前の擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、Aは-CH-または-N-であり、そしてBは-CH-または-N-であるが、ただしAが-N-、Bが-CH-である場合、またBが-N-である場合には、Aは-CH-であることを条件とし；-D-Eは-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-が、または-NHCO-であるが、ただしAが-N-であるときには、-D-Eは-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-であり、またBが-N-であるときには、-D-Eは-NHCO-であることを条件とし；R<sub>1</sub>は水素、低級アルキル、またはシルオルキシルであり；Kは水素、カルボキシル、低級アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族、あるいはアルキレンまたは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つで置換されたアルキレンであり；XはNH、CO、S、またはOであり；YはNH、CO、CS、CONH、CSNH、NHCO、NHCS、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONHであり、XがNHであるとき、YはNH、OまたはSであり、またXがCOであるとき、YはCO、CS、CONH、CSNH、NH、NHCOまたはNHCSでなく、XがCOであるとき、YはNH、OまたはSであり、またXがCOであるとき、YはCO、CS、CONH、CSNH、NH、

CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONHでないことを条件とし；nは0-5であり；n'は0か1であり；mは0-10であり；そしてZは放射性核種を共有結合でつなぐことのできる金属結合基である、を有する、請求項5記載の方法。

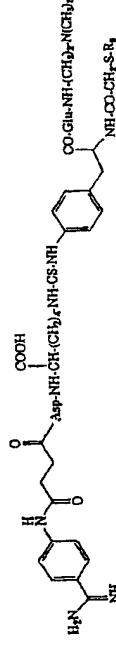
59. 請求項58記載の方法において、Zは



〔式中、R<sub>2</sub>はCOCH(R<sub>5</sub>)-S-R<sub>6</sub>であり；R<sub>5</sub>はH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sub>7</sub>であり；pは1-5であり；R<sub>7</sub>は水素、第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、またはイミンであり；R<sub>6</sub>は水素、脂防置換または芳香族アルシル、アセトアミドアルキル、ベンズアミドアルキル、非置換または置換テトラヒドロピラニル、非置換または置換テトラヒドロフラン、またはアルコキシアルキルであり；R<sub>3</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Q〔式中、p'は0-6であり、QはYへの結合のための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリール基である〕であり；R<sub>4</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-T〔式中、sは0-6であり、TはYへの結合のための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリール基である〕であり；p''は0、1であり、もしp''が1であるならば、QまたはTで定義される基のうちのただ一つのみがYに付き；AAは天然または非天然α-アミノ酸またはβ-アミノ酸であり；L、L'は水素、カルボキシル、低級アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つを有するアルキレンであり；p'''は0-3であり；p''''は0-3であり；L''は水素、低級アルキル、アルアル

を有する、請求項60記載の方法。

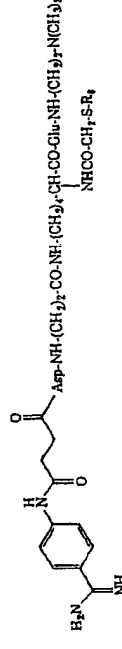
64. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、

を有する、請求項60記載の方法。

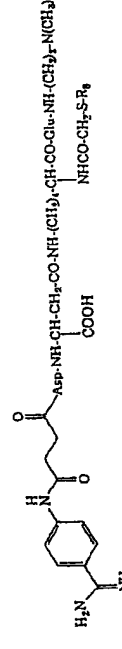
65. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、

を有する、請求項60記載の方法。

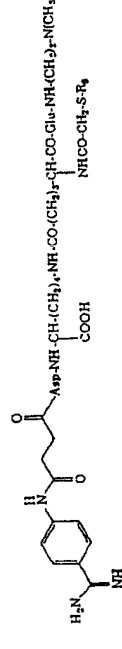
66. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、

を有する、請求項60記載の方法。

67. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、

を有する、請求項60記載の方法。

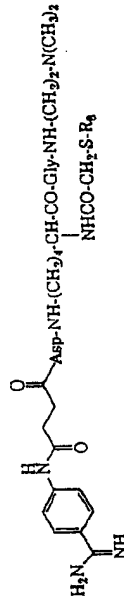
キル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基：

第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つを有するアルキレンである）である上記方法。

59. AおよびBはCHである、請求項58記載の方法。

60. D-EはNHCOである、請求項59記載の方法。

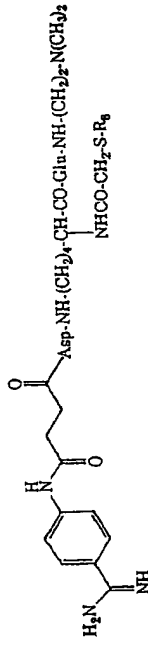
61. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、

を有する、請求項60記載の方法。

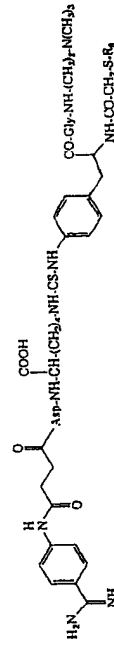
62. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、

を有する、請求項60記載の方法。

63. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：

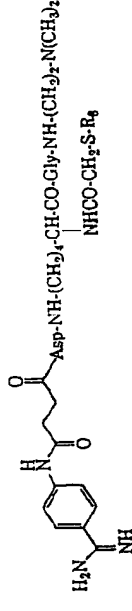


式中、R<sub>8</sub>は適当な硫黄保護基である、



75. D-EはNHCOである、請求項74記載の方法。

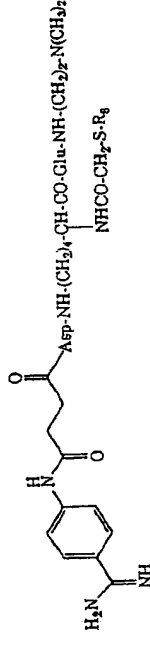
76. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>9</sub>は適当な硫黄保護基である、

を有する、請求項75記載の方法。

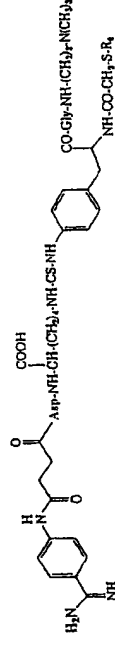
77. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>9</sub>は適当な硫黄保護基である、

を有する、請求項75記載の方法。

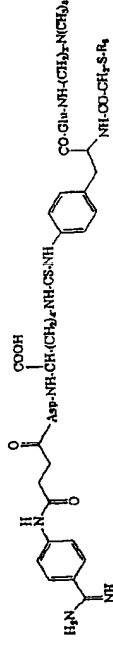
78. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>9</sub>は適当な硫黄保護基である、

を有する、請求項75記載の方法。

79. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>9</sub>は適当な硫黄保護基である、

を有する、請求項75記載の方法。

〔式中、R<sub>2</sub>はCONH(R<sub>5</sub>)-S-R<sub>6</sub>であり；R<sub>5</sub>はH、

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>7</sub>であり；pは1-5であり；R<sub>7</sub>は水素、第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、またはイミンであり；R<sub>6</sub>は水素、脂肪族または芳香族アルシル、アセトアミドアルシル、ベンズアミドアルシル、非置換または置換テトラヒドロピラニル、非置換または置換テトラヒドロフラン、またはアルコキシアルシルであり；R<sub>3</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Q (式中、pは0-6であり；QはYへの結合のための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリール基である)であり；R<sub>4</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-T (式中、Sは0-6であり、TはYへの結合のための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリール基である)であり；p"は0、1であり、もしp"が1であるならば、QまたはTで定規された基のうちのただ一つのみがYに付き；A<sub>1</sub>は天然または非天然α-アミノ酸またはβ-アミノ酸であり；L、L'は水素、カルボキシル、低級アルシル、アルアルシル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルシル、モノアミノアルシル、ジアミノアルシル、ヒドロキシアルシル、アルコキシアルシル、ヒドロキシカルボニルアルシル、アルコキシカルボニルアルシル、メルカプトアルシル、またはアルキルチオアルシル、の一つを有するアルキレンであり；p'は0-3であり；p'""は0-3であり；L"は水素、低級アルシル、アルアルシル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、エーテル、チオエーテル、チオアルシル、チオエーテル、エーテル、チオール、チオアルシル、ジアミノアルシル、ヒドロキシアルシル、アルコキシアルシル、メルカプトアルシル、またはアルキルチオアルシル、の一つを有するアルキレンである、上記方法。

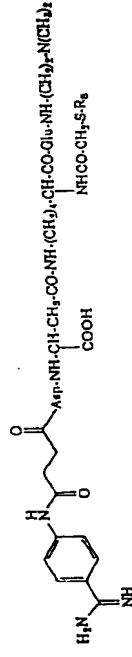
74. AおよびBはCHである、請求項73記載の方法。

80. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



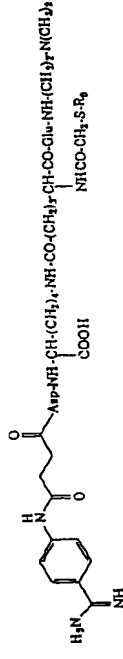
式中、R<sub>4</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項75記載の方法。

81. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



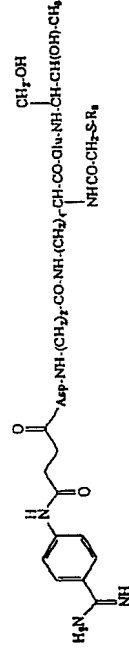
式中、R<sub>4</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項75記載の方法。

82. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



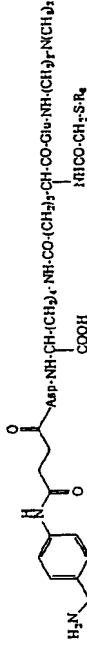
式中、R<sub>4</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項75記載の方法。

83. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



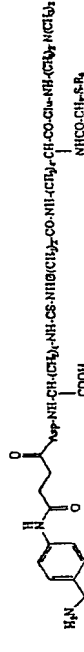
式中、R<sub>4</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項75記載の方法。

84. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



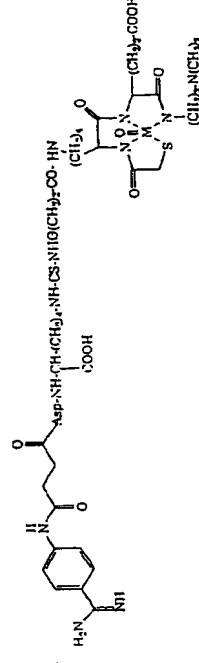
式中、R<sub>4</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項75記載の方法。

85. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



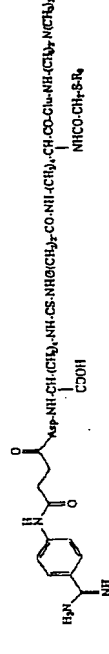
式中、R<sub>4</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項75記載の放射性医薬品。

86. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：



式中、R<sub>4</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項7記載の放射性医薬品。

87. 構造：



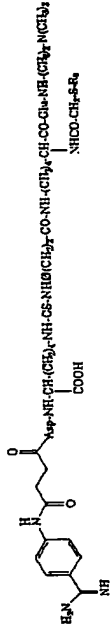
式中、R<sub>4</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項29記載のリガンド。

88. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



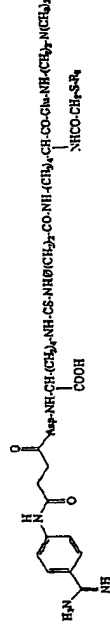
式中、R<sub>1</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項45記載のキット。

89. 類似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>1</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項60記載の方法。

90. 類似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>1</sub>は適当な硫黄保護基である、  
を有する、請求項75記載の方法。

### 【発明の詳細な説明】

#### 血栓サイトに局在化可能な放射性医薬組成物

この出願は、米国特許法の35 USC § 110(c)に基づいて、1996年6月10日に逐次番号60/019,513で出願された米国暫定出願の優先権を請求するものである。

#### 発明の分野

この発明は、一般的には放射性医薬組成物、さらに具体的には、造影可能な放射性医薬組成物又は温血動物個体の血栓サイトの放射線療法を提供することに関する。

#### 発明の背景

血液凝固過程で、血小板は線維素原と協同して急速に応答し、血栓を形成する。負傷したサイトでは、血小板と線維素原とが結合することで血小板凝集が開始され血栓を形成する。現時点では、凝集過程の重要局面に、線維素原と結合し、活性化血小板を連結する血小板表面インテグリンの糖蛋白質 (gp IIb/IIIa) が関与していることが知られている。

深静脈血栓症 (DVT) 及び肺動脈塞栓症 (PE) は、血栓生成に由来する共通の臨床所見であり、米国だけで五百万人もの患者がおり、PEで年間十万人以上の人が死亡している。また、DVT生成はPE生成確率よりも高くなっている。

DVT及びPEの治療法として、ヘパリン、ストレプトキナーゼ、又は組織組織プラスミノゲンアクチベーターなどの抗凝集薬又は線維素溶解薬を使用した幾つかのインターベンショナルな方法が採用されているが、これら治療を開始するためには、その前に、その症状の診断がなされなければならない。

診断用放射性核種は、種々の病理学状態の検出に首尾良く使用されてきているが、この方法は、生物学的サイトに局在可能な残基に、その局在化残基の残基局在性、または結合性を妨げることなく放射性核種を効果的に取り付けることができる。また、この方法で、これらのサイトの迅速な確認が可能になる。

今までに、血栓検知のための種々の方法が提案されてきており、現行の非放射





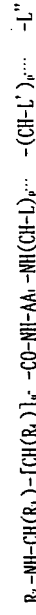


プロピル、1,1-ジメチルエチル、ベンチル及びヘキシルが例示される。用語「アルキレン」は、単独又は他用語中のものでも、1～6個の炭素原子を持つ直鎖又は分岐鎖アルケン族を包含する。このような基として、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、プロピレン、及びヘキサレンが例示される。

前述した配位子合成物の金属結合基Zは、それに特定放射性核種を共有結合で結合することができる。この金属結合基はペプチド模倣体中に、ペプチド模倣体の結合性又は特異性を妨げたり、逆効果を及ぼすことがないように、結合され又は組み込まれている。放射性標識化合物に種々の金属結合基を使用することが当業者には良く知られている。適した金属結合基は一般に、金属放射性核種を結合するため、ポリアミノカルボキシラート、N<sub>3</sub>S及びN<sub>2</sub>S<sub>2</sub>のような四座配位配位子を含んでいる。特に、この発明のペプチド模倣体と関係して使用される金属結合基には、2,3-ビス(メルカプトアセトアミド)プロパノアート(米国特許No.4,444,690)、S-ベンゾイルメルカプトアセチルグリルシリル(米国特許No.4,861,869)、DTPA及びEDTAのような二環二酸無水物及びそれらの誘導体(米国特許No.4,479,930)、キレート化速度を増大させるアミノ基を含有したN<sub>2</sub>S<sub>2</sub>キレート(米国特許No.5,310,536)、米国特許No.4,965,392に記載されたN<sub>2</sub>S<sub>2</sub>キレート、米国特許No.5,120,526に記載されたN<sub>3</sub>S<sub>2</sub>キレート及び米国特許No.5,175,257に記載された開裂可能リンカーを持つN<sub>2</sub>S<sub>2</sub>キレートなどが挙げられる。

先に引用された全ての特許及びそれらの中で教唆される事項は、それらを引用することでのこの特許に取り込まれる。

好ましい実施態様では、Zは下記一般式で定義される。

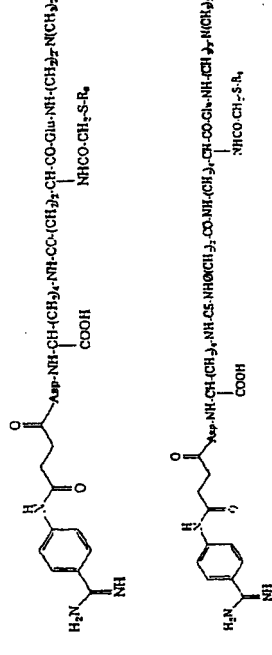
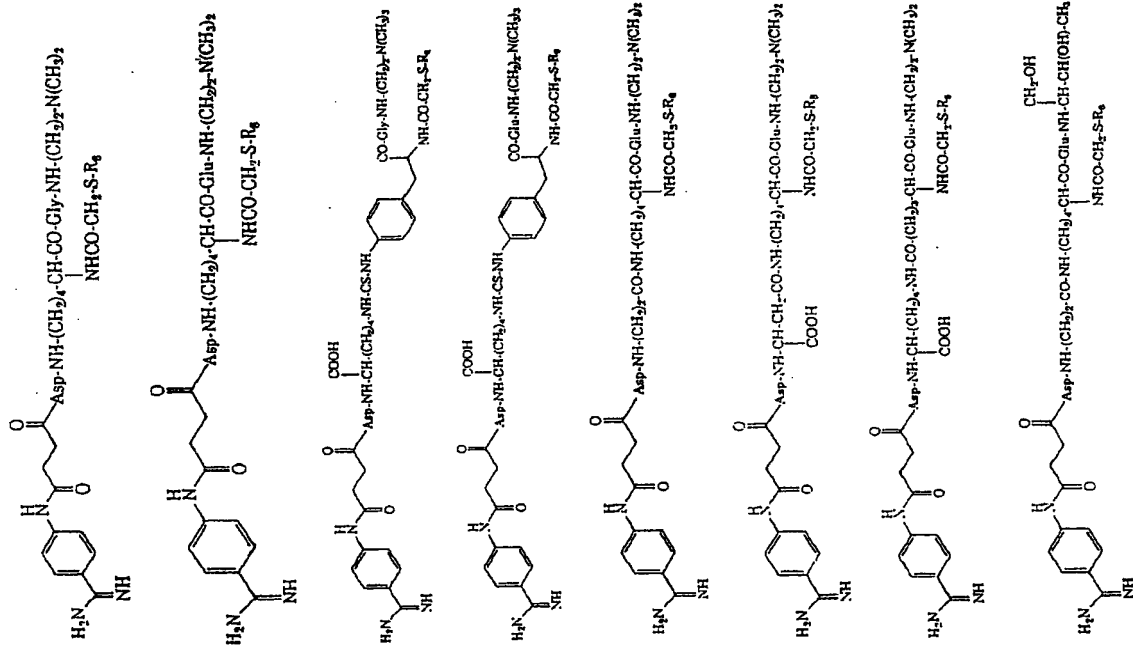


ここで、R<sub>2</sub>はCOCH(R<sub>3</sub>)-S-R<sub>4</sub>; R<sub>3</sub>はH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sub>5</sub>; pは1～5; R<sub>4</sub>は水素、第一アミン、第二アミン、環状又は非環状第三アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド又はイミン; R<sub>5</sub>は水素、脂肪族又は芳香族アルシル、アセトアミド

アルキル、ベンズアミドアルキル、非置換又は置換テトラヒドロピラニル、非置換又は置換テトラヒドロフラン、又はアルコキシアルキルである。R<sub>1</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Q; p'は0～6; Qは水素、又はYに連結するためのアルキレン又は置換アルキレン、アリール又は置換アリール基である。R<sub>2</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>S</sub>-T; Sは0～6; Tは水素、Yに連結するためのアルキレン又は又は置換アルキレン、アリール又は置換アリール基である。p''は0、1であり、p'''が1の場合、Q又はTで定義した基の一つがYに結合している。AA<sub>1</sub>は天然又は非天然α-アミノ酸又はβ-アミノ酸のいずれかであり、L、L'は水素、カルボキシル、低級アルキル、アラキル、置換又は非置換芳香族基、又は以下の置換基、すなわち第一アミン、第二アミン、環状又は非環状第三アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド又はイミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、又はアルキルチオアルキルの内の一つを有するアルキレンであり、p''''は0～3; p'''''は0～3; L''は水素、低級アルキル、アラキル、置換又は非置換芳香族基、又は以下の置換基、すなわち第一アミン、第二アミン、環状又は非環状第三アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド又はイミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、又はアルキルチオアルキルの内の一つを有するアルキレンである。

この金属結合基は、この発明の分野では既知の標準的方法でペプチド模倣体とカップリングされ、組み込まれる。また、ペプチド模倣体の生物活性に逆効果を及ぼさないかぎり、ペプチド模倣体のいかなる位置にも取り付けることができる。

この発明の範囲に包含される適当なペプチド模倣体配位子として、以下の合成物が例示される。



式中、 $R_9$ は適当な硫黄保護基である。また、ここで使用される適当な硫黄保護基は、硫黄の潜在的酸化、他の反応性基との反応を防止できる医薬適合性化合物である。これら保護基として、水素、エトキシエチルなどのアセタール、メトキシメチル、置換及び非置換テトラヒドロフラン、置換及び非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドメチルなどのアセトアミドアルキル、アルカノイルなどのアシル、ベンゾイル及び置換ベンゾイルが例示される。

この発明の放射性医薬化合物は、当該分野では既知の方法で放射性核種と錯体（放射性標識化）できる。簡単に説明すると、放射性核種錯体は特定量の特定化合物と特定放射性核種の塩を、還元剤及び移動剤存在下、反応させることで放射性核種錯体を調製できる。好ましい還元剤として、グルコン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、くえん酸ナトリウム及びマンニトールが挙げられるが、これらに限定されない。診察用及び治療用価値を有するいづれの放射性核種も、この発明の化合物の放射性標識として使用できる。好ましい実施態様では、ランタニド又はアクチニド系列元素から選択される $\gamma$ 線放射性又はベータ線放射性核種が使用される。68Gaなどの陽電子放射性核種もまた使用可能である。

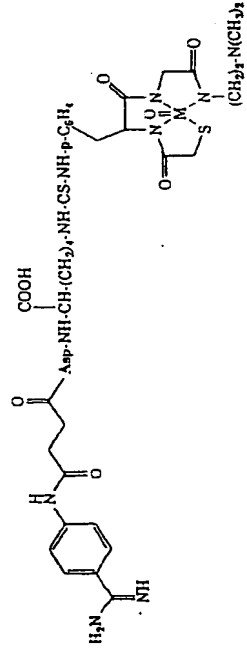
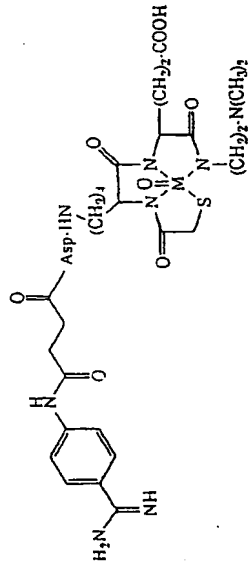
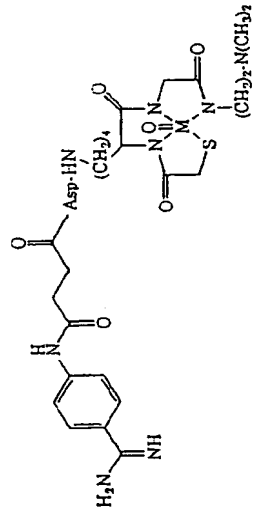
適当な $\gamma$ 線放射性核種には診断用造影用途で有用なものが含まれる。これら $\gamma$ 線放射性核種はその半減期が、好ましくは、1時間から40日、さらに好ましくは、12時間から3日のものが適している。適当な $\gamma$ 線放射性核種として、67Ga、111In、99mTc、169Yb及び186Reが例示され、最も好ましい放射性核種として99mTcが挙げられる。

適当なベータ線放射性核種は治療用途に有用なものが含まれる。これら放射性

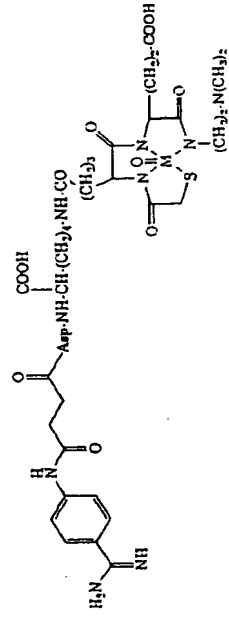
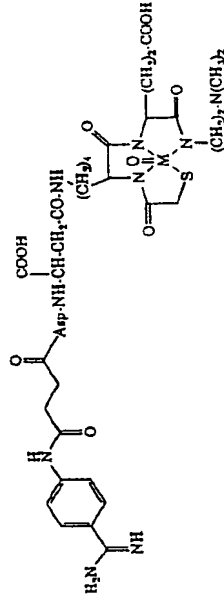
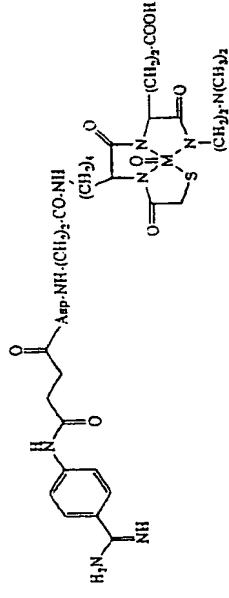
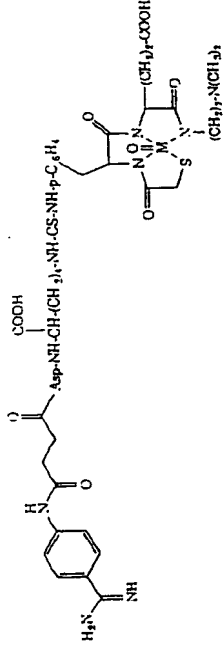
(41)

核種例として、90Y、67Cu、186Re、188Re、169Er、121Sn、127Te、143Pr、198Au、109Pd、165Dy、32P、142Pr、及び153Smが挙げられる。ベータ線放射性核種は、その半減期が、2時間から2週間、さらに好ましくは、2時間から100時間のものが適している。

適当な放射性医薬製剤には、以下の合成物が含まれる。



(42)



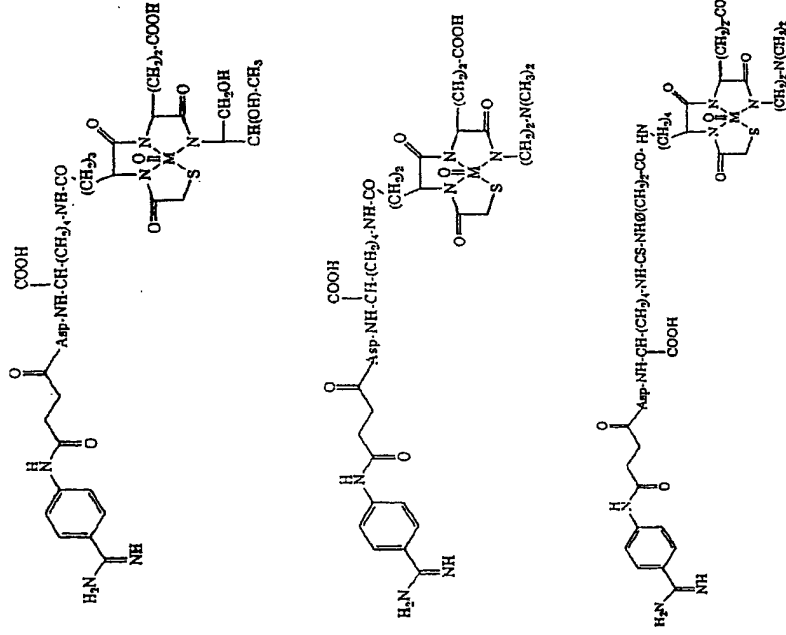
キャリアーには、塩、緩衝剤、保存剤などの医薬適合性補助材料を含ませることができ、好ましくは、この放射性医薬合成物はキットのかたちで供給され、それにより、放射性核種はバイアルなどの容器に入れて供給され、放射性核種と鉛化できる合成物は、第二容器に入れて供給され、それらの内容物は投与直前に混合される。この混合物は、完全な標識化を達成するため、必要に応じて加熱してもよい。このような放射性標識化をキットの形で供給すること及び最終放射性標識化生成物を調製することは、核医学分野では標準的かつルーチン的である。

最終放射性医薬生成物は高度の放射化学的純度を持つべきものであり、好ましくは、当該分野の既知プロトコルで測定して、95%以上の純度、少なくとも90%以上の純度を持つべきものである。

この放射性標識化鉛体は、標準放射性医薬投与量測定で、対象個体への放射能投与量が約0.05 mCiから40 mCi、好ましくは1 mCiから20 mCiになるように調製される。先に使用した用語「診断上有効な量」は、シンチグラフィ法でその検出を可能とするに十分な放射性医薬量を意味する。また「治療上有効な量」は、目標とする生体サイトで治療処置を行うに十分な量を意味する。

この放射性標識化ペプチドは静脈注射用のいずれかの従来型媒体に入れられて、静脈投与される。また、生体サイトの造影は、注射後約1時間以内で実施可能であるが、注射数時間後でも実施できる。診断目的とした従来の造影法のいずれをも利用できる。

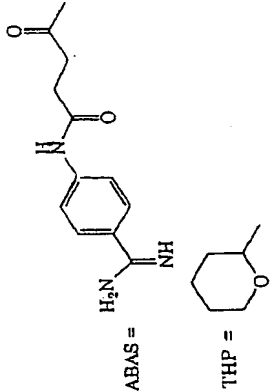
テクネチウム及びレニウムが同一化学構造を持つ鉛体を形成することは当該分野では良く知られている。しかしながら、99mTcは極微量レベルでしか生産されないで、これら鉛体の化学的活性化及びin vitro研究を容易には行えない。対応するレニウム(185, 187同位体)鉛体は、十分な量を入手でき、また、非放射能であるため、構造決定及びin vitroアッセイに適している。この発明の特異実施態様の構造を確認するため、それぞれを、第一すずイオンと交換剤、酒石酸ナトリウム存在下、過レニウム酸-185, 187と反応させた。このRe鉛体を逆相液体クロマトグラフィで単離し、質量分析で同定した。レニウム鉛体の保持時間は、Tc-99m鉛体とのそれと、ほぼ一致しており、このことからTc-99m鉛体の化学組成を確認できた。



式中、Mは67Ga、111In、99mTc、169Yb、186Re、90Y、67Cu、186Re、188Re、169Er、121Sn、127Te、143Pr、198Au、109Pb、165Dy、32P、142Pr、及び153Smからなる群から選択される。

この発明の放射性標識化合成物及びそれらの医薬適合性塩は、診断用造影剤又は治療用として有用である。この放射性標識化合成物は、食塩水又は血液血しょうなどの、医薬適合性キャリアー中で調製され、対象個体に、当該分野では既知の標準方法で決定された診断上及び治療上有効な量、投与される。また、このキ

以下の実施例で、この発明の好ましい実施態様を記述した。この発明の請求範囲内の他実施態様は、当該分野の熟練者には、この明細書中で開示した発明の詳細な説明及び実施例を考察することで明白である。詳細説明及び実施例は例示だけを意図したものであり、発明の範囲と真意は請求項で指示したものである。以下の実施例中、全ての溶媒及び試薬は、さらに精製することなく、ベンダーから供給されたままのものを使用した。アミノ酸誘導体は商業ベースで購入した。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、1×3 in. Whatman SiO<sub>2</sub> 及び C<sub>18</sub> プレートと蛍光指示薬を用いて行った。TLC可視化は紫外線、よう紫、及び/又はバニリン染色法で行った。HPLC分析と精製は、Nova-Pak又はVidac C<sub>18</sub> カラムを用いた Waters システムで行った。NMR スペクトルは 300 MHz Varian Gemini 分光分析器で採取し、質量スペクトルはエレクトロスプレーイオン化を使用した Finnigan TSQ 500 で採取した。実施例では、アミノ酸の標準三文字略記号と以下の略記号を使用した。

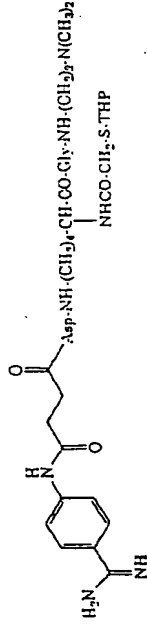


AAA = 2-アミノアジピン酸 dmen = NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

この発明の合成物は、後述される逐次法又はセグメント縮合法で合成される。

実施例 1

この実施例は、以下の式で表される化合物の段階的合成法を説明する。



段階 a

N- $\alpha$ -Boc-L-Asp( $\beta$ -t-Bu)- $\epsilon$ -L-Lys( $\alpha$ -Cbz)-OH

Boc-Asp( $\beta$ -OtBu)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(NH-Cbz)-COOH

N- $\alpha$ -Cbz-L-Lysine (7.25 g, 25.9 mmol) を、1 N 炭酸水素ナトリウム (65 mL) とジオキサン (65 mL) の混合液中に懸濁した。N-Boc-L-Asp ( $\beta$ -t-Bu) の N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (10.0 g, 25.9 mmol) のジオキサン溶液をこの懸濁液に加え、室温で一晩、攪拌下反応させ、しかる後、減圧濃縮した。残留物を 1 N HCl で pH 3 に酸性化し、生成物を酢酸エチルに抽出した。含わせた有機層を水洗 (2 x)、ブライン洗し、しかる後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過後、減圧下、溶媒を蒸留除去し、白色泡状物を得た (12.6 g, 88% 収率)。TLC (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) では 1 スポット だけが見いだされたことから、さらなる精製は必要となかった。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.05 (br

m, 1H, amide NH), 7.27 (m, 5H, aromatic), 5.74 (d, 1H, carbamate NH), 5.06 (dd, 2H, benzylic CH<sub>2</sub>), 4.41 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.39 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 3.12-3.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.58-2.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-), 1.25-1.83 (m, 6H, 3CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175, 172, 171, 156, 155, 136, 129, 128, 81, 7, 80, 5, 66, 9, 53, 5, 38, 8, 37, 3, 31, 4, 28, 5, 28, 0, 27, 8, 21, 8, 13, 9; Mass Spec. (ESI) 552 (M+1, 100%)

段階 b

N-Boc-L-Asp( $\beta$ -t-Bu)- $\epsilon$ -L-Lys( $\alpha$ -Cbz)-Gly-dmen

Boc-Asp( $\beta$ -OtBu)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(NH-Cbz)-CO-Gly-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

N-Boc-L-Asp ( $\beta$ -t-Bu) -  $\epsilon$ -L-Lys( $\alpha$ -Cbz)(1.2 g, 2.2.1 mmol) と N-ヒドロキシスクシンイミド (2.80 g, 2.4.3 mmol) をジクロロメタン (250 mL) に溶解し、しかる後、ジクロロヘキシ

儿

カルボジイミド (5.47 g, 26.5 mmol) を添加した。攪拌下、室温で一晩反応させてから、生成したジシクロヘキシル尿素をろ過除去した。ジクロメタンで希釈後、飽和硫酸ナトリウムで抽出し (3 x)、水洗した (1 x)、ブライン洗浄した (1 x)。しかる後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過後、減圧溶媒除去し、白色泡状物 (12.2 g, 85%収率) を得た。この中間体 (4.00 g, 6.17 mmol) を、トリエチルアミン (0.57 g, 5.61 mmol) 存在下、グリシルーメン塩酸塩 (1.02 g, 5.61 mmol) / アセトニトリル (4.2 ml) の懸濁液に加えた。反応を室温で一晩継続してから、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和硫酸ナトリウムで抽出し (3 x)、ブライン洗浄してから無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧除去し、オプーホワイト泡状物を得た。得られた生成物を、少量のメタノールを含む 30% アセトニトリル / 3% 酢酸 / 水に再溶解し、同一溶媒系で充填された逆相 C<sub>18</sub> カラムにロードした。30% アセトニトリル / 3% 酢酸 / 水を用いた無勾配溶離し、白色泡状物を 58% 単離収率で得た。R<sub>f</sub> = 0.57 (60% アセトニトリル / 3% 酢酸 / 37% 水) ;

### 段階 C

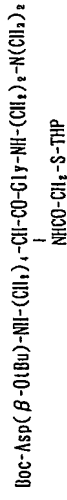
N-Boc-L-Asp( $\beta$ -t-Bu)- $\epsilon$ -L-Lys-Gly-dmen

$$\text{Boc-Asp}(\beta\text{-OtBu})\text{-NH}-(\text{CH}_2)_4\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-CO-Cl}_y\text{-NH}-(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$$



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.53 (t, 1H, 7≡FNH), 8.36 (t, 1H, 7≡FNH), 6.97 (t, 1H, 7≡FNH), 5.89 (d, 1H, J=8.2 Hz, カルバマツ-トNH), 4.41 (m, 1H, α-H), 3.80 (m, 2H, Gly CH<sub>2</sub>), 3.64 (m, 1H, α-H), 3.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.12-3.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.97 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.61 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.55-2.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>tBu), 1.94 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>II), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38-1.81 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>'s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 177.4, 177.3, 172.1, 170.1, 158.8, 81.4, 80.2, 57.0, 54.1, 43.7, 42.6, 38.7, 37.6, 35.1, 32.4, 28.6, 28.1, 27.8, 22.2, 22.0.

12 附

$$\text{N-Boc-L-Asp}(\beta\text{-t-Bu})\text{-}\epsilon\text{-Lys}(\alpha\text{-(S-TIPP-Me)}\text{L})\text{-Lys}(\alpha\text{-(S-TIPP-Me)}\text{L})\text{-Gly-dmen}$$


N-Boc-L-Asp ( $\beta$ -t-Bu) -  $\epsilon$ -L-Lys-Gly-dien-  
2AcOH (1.54 g, 2.32 mmol) と S-THP-メルカプト酢酸の N-  
ヒドロキシスクシンイミドエステル (0.66 g, 2.43 mmol) を、トリエチ  
ルアミン共存下、ジクロロメタン (40 mL) に溶解し、反応を室温で一晩継続し  
た。引き続き、反応混合液をジクロロメタンで希釈し、水 (1x)、飽和炭酸

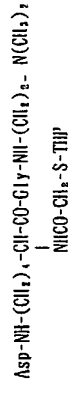
水素 (3 x) で抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。しかる後、過、溶媒減圧蒸発除去を行い、十分に純粋と思われるガラス状態体 (11.69%収率) を得た。さらなる精製操作は必要でなかった。

三

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (t, 1H,  $\text{H} \approx \text{F}^{\text{NH}}$ ), 7.49 (m, 1H,  $\text{H} \approx \text{F}^{\text{NH}}$ ), 6.94 (m, 1H,  $\text{H} \approx \text{F}^{\text{NH}}$ ), 5.74 (d, 1H, カルバマートNII), 4.84 (m, 1H, S-CH-O), 4.39 (m, 1H, a-H), 4.21 (m, 1H, a-H), 3.10-4.01 (m<sup>1</sup> s, 10H, Gly CH<sub>2</sub> + 2CH<sub>2</sub>N + OCH<sub>2</sub> + SCH<sub>2</sub>CO), 2.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>tBu), 2.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.34 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.19-2.01 (m, 12H, 6CH<sub>2</sub>'s); 質量スペクトル(ESI) 545 (M+1, 100%), 273 (M+2)/2, 20%.

अनुसूचित जाति

L-Asp-ε-L-Lys(α-(S-THP-メルカプトアセチル))-Gly-dmen



N-Boc-L-Asp ( $\beta$ -t-Bu) -  $\epsilon$ -Lys ( $\alpha$  - (S-THP-メルカプトアセチル)) - Gly-dmen (40mg, 0.057mmol) を、1:1 TFA/ジクロロメタン (各0.5ml) に溶解した。反応混合液を室温で5時間攪拌し、しかる後、減圧下、溶媒除去した。オレングジ色で油状の残留物を、3% 酢酸/水移動相系を用いて、逆相C<sub>18</sub>で精製した。(29mg, 76%収率)。質虫スペクトル (ESI) 547 (M+1, 100%), 274 (M+2) / 2, 20%;

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 4.21 (m, 1H, S-CH-O), 3.

90 (m, 1H, a-H), 3.55 (m, 1H, a-H), 2.86 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.71-3.33 (m' s, 14H, Gly CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H + 2CH<sub>2</sub>N + CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> + S-CH<sub>2</sub>-CO + CH<sub>2</sub>O), 2.01 (s, 6H, 2CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 1.30-2.00 (m' s, 12H, 6CH<sub>2</sub>'s)

3 附件



高応答（食塩水対照）阻害百分率を投与量応答曲線の決定に用いた。これら化合物を重複試験し、半最高阻害（half-maximal inhibition（IC<sub>50</sub>）を、投与量応答曲線からグラフ的に計算した。

これらの研究過程で、両方の母体分子並びに対応する R e e - 1 8 5、1 8 7 鉛体の I C<sub>50</sub> 値を得た。

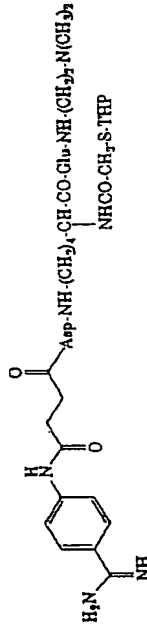
#### 実施例 5

この研究は、ラットをモデル動物として、その尿試料の H P L C 分析を行い、実施例 2 化合物の血液からのクリアランス特徴、排泄ルート及び鉛体の in vivo 安定性を測定するために、その化合物の生体分布パターンを評価するように設計した。

実施例 2 化合物を Sprague-Dawley ラットに注射（25 mL、1.5 ~ 3.5 mCi / mL）した。3匹を一群とする複数群を、下記に指示された時間点で殺し、器官に残留する放射能を測定した。結果：（後述）

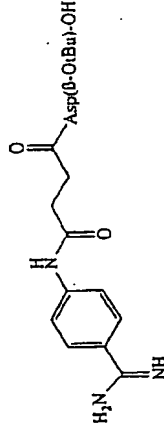
#### 実施例 6

この実施例は、下記構造を有する合成物の段階的合成法を述べたものである。



#### 段階 a

ABAS-Asp(β-OtBu)-OH



アミノペンザミジノはく酸塩（500 mg、1.84 mmol）を、窒素雰囲気下、乾燥 DMF（25 mL）に懸濁した。0℃に冷却した後、N-メチルモル

ホリン（1.86 mg、1.84 mmol、0.20 mL）とクロギ酸イソブチル（251 mg、1.84 mmol、0.24 mL）を加え、0℃で30分間攪拌を継続した。しかる後、L-Asp（β-OtBu）（324 mg、1.84 mmol）及びN-メチルモルホリン（0.20 mL）/DMF（12 mL）の懸濁液を加えた。引き続いて、この反応混合液を室温で一晩攪拌して反応させ、しかる後、溶媒を減圧除去し、残留物を3%酢酸/水に溶解し、その溶液を同一溶媒系を用いて充填した逆相 C<sub>18</sub> カラムにロードした。最初に、3%酢酸/水を使用して未反応の ABAS を溶解させ、引き続き、10%アセトニトリル/3%酢酸/水を用いて目的とする生成物を溶解させた。適切なフラクションの溶媒除去で、灰白色固体（650 mg、76%収率）を得た。質量スペクトル（ESI）407（M+1, 100%）；

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.1, 3 (br s, 1H), 1.0, 4 (s, 1H, C=NH), 8.81 (br s, 1H), 7.75 (m, 4H, 芳香族), 4.32 (m, 1H, Asp-α-H), 2.42-2.62 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>'s), 1.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub> CO<sub>2</sub>H), 1.35 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 175, 173, 172, 170, 8, 170, 7, 166, 144, 129, 129, 119, 79, 5, 50, 8, 38, 8, 31, 9, 30, 2, 27, 7, 21, 5.

#### 段階 b

Cbz-L-Glu(γ-t-Bu)-dmen

Cbz-L-Glu(γ-OtBu)-NH-(Clk)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

N-Cbz-L-Glu(γ-OtBu) の N-ヒドロキシスクシンイミドエステル（7.70 g、17.7 mmol）と N, N-ジメチルエチレンジアミン（dm en）（1.56 g、17.7 mmol）をジクロロメタン（170 mL）に溶解し、室温で一晩反応させた。しかる後、反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで抽出（3x）、ブライン洗浄を経て、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過、減圧溶媒除去後、白色泡状物（7.08 g、98%収率）を得た。精製は必要でなかった。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 (m, 5H, 芳香族), 6.67 (br t, 1H, アミドNH), 5.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H, ZNH), 5.05 (s, 2H, ベンジル性CH<sub>2</sub>), 4.17 (m, 1H, Glu α-H), 3.28 (q, 2H, アミド, N-CH<sub>2</sub>), 2.28 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2.17 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.04 (m, 1H, 1b-H of Glu), 1.88 (m, 1H, 1b-H of Glu), 1.39 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 173, 171, 156, 136, 128.6, 128.2, 128.1, 80.7, 66.8, 57.5, 54.2, 44.9, 36.6, 31.4, 28.0, 27.8.

#### 段階 c

L-Glu(γ-t-Bu)-dmen

L-Glu-(γ-OtBu)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

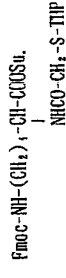
N-Cbz-L-Glu(γ-t-Bu)-dmen (7.00 g, 17.2 mmol) をメタノール (130 mL) に溶解し、窒素フラッシング後、10% pb/C 触媒 (0.7 g) を添加した。この混合液を水素雰囲気 (40 p.s.i.) 下、室温で6時間振盪した。反応混合液をセライトパッドを通してろ過し、ろ液を減圧濃縮し、黄色油状物を定量的に得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (br s, 1H, amide NH), 3.32 (m, 3H, Glu α-H + CONHCH<sub>2</sub>), 2.40 (t, 2H, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2.03 (m, 3H, NH<sub>2</sub>+1Glu β-H), 1.76 (m, 1H, 1Glu β-H), 1.39 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 175, 173, 80.4, 58.0, 54.6, 45.0, 36.3, 31.8, 30.2, 27.8.

#### 段階 d

S-テトラヒドロピラニル-メルカプトアセチル-L-lys (ε-Fmoc)

(56)



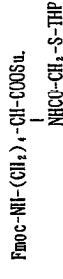
L-Lys (ε-Fmoc) (2.70 g, 7.32 mmol) をジオキサン (15 mL) と1N炭酸水素ナトリウム (15 mL) の混合液に懸濁させた。次いで、S-THP-メルカプト酢酸のN-ヒドロキスクシンイミドエステル (2.00 g, 7.12 mmol) /ジオキサン (20 mL) 溶液を加え、室温で一晩、攪拌下、反応させ

た。しかる後、反応混合液を減圧濃縮し、ジオキサンを除去し、残留水溶液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を分離し、水層を1N塩酸でpH3に酸性化し、生成物を酢酸エチルへ抽出した。酢酸エチル層を合わせてから水 (2x) 及びブライン (1x) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。ろ過及び溶媒の減圧除去を行い、白色油状物を得た。得られた生成物を、メタノール/ジクロロメタン/ラジエントを利用してSiO<sub>2</sub>上で精製し、2.60 gの生成物を67%収率で得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (d, 2H, aromatic), 7.54 (d, 2H, aromatic), 7.33 (t, 2H, aromatic), 7.22 (t, 2H, aromatic), 6.09 (br s, 1H, amide NH), 5.31 (br m, 1H, carbamate NH), 4.81 (m, 1H, SCHO), 4.29-4.51 (m, 3H), 4.18 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.99-3.48 (m, 5H), 1.28-2.05 (m, 12H, 6CH<sub>2</sub>s).

#### 段階 e

S-テトラヒドロピラニル-メルカプトアセチル-L-lys (ε-Fmoc)-OSu.



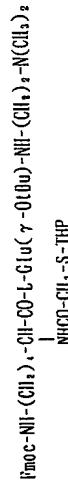
S-テトラヒドロピラニル-メルカプトアセチル-L-lys (ε-Fmoc) (2.56 g, 4.86 mmol) とN-ヒドロキスクシンイミド (0.62 g, 5.35 mmol) をジクロロメタン (75 mL) に溶解した。次いで、ジクロロヘキシルカルボジイミド (1.20 g, 5.83 mmol) を加え、その反応液を室温で一晩、

攪拌下、反応させた。反応混合液をろ過してジシクロヘキシル尿素を除去し、ろ液をジクロロメタンで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで抽出(3 x)し、しかる後、ブライン洗浄してから無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。ろ過及び溶媒の減圧蒸発除去後、白色泡状物(2.50 g, 87%収率)を得、それを直ちに次の反応段階で使用した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (d, 1H, amide NH), 7.72 (d, 2H, aromatic), 7.68 (d, 1H, amide NH), 7.59 (d, 2H, aromatic), 7.38 (t, 2H, aromatic), 7.29 (t, 2H, aromatic), 5.18 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.12-3.52 (m, 4H), 2.79 (s, 4H, COCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CO), 1.20-2.02 (m, 12H).

## 段階 f

S-テトラヒドロピラニル-メルカプトアセチル-L-lys (ε-Fmoc)-L-Glu(γ-t-Bu)-dmen

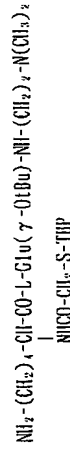


S-テトラヒドロピラニル-メルカプトアセチル-L-lys (ε-Fmoc) (520 mg, 0.88 mmol) と L-Glu(γ-t-Bu)-dmen (240 mg, 0.88 mmol) をジクロロメタン (8 mL) に溶解し、室温で一晩、攪拌下、反応させた。しかる後、ジクロロメタンで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで抽出(3 x)し、さらにブラインで洗浄(1 x)した後、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。ろ過及び溶媒の減圧蒸発除去で白色固体を得た。この白色固体を10%メタノール/ジクロロメタンに再溶解し、同一溶媒系で充填されたSiO<sub>2</sub>カラムにロードした。10%メタノール/ジクロロメタンを用いて無勾配で溶離を行った(Rf=0.51, 10%メタノール/ジクロロメタン)。生成物含有フラクションを合わせてから減圧濃縮し、350 mgの白色固体(51%収率)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, 2H, aromatic), 7.58 (d, 2H, aromatic), 7.50 (m, 1H, amide NH), 7.39 (t, 2H, aromatic), 7.29 (t, 2H, aromatic), 7.12 (m, 1H, amide NH), 6.71 (m, 1H, amide NH), 5.19 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.37 (m, 4H), 4.19 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.00-3.80 (m', s, 7H), 2.41 (m, 2H), 2.29 (t, 2H, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2.20 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.10 (m, 2H), 1.48-2.00 (m, 12H), 1.41 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

## 段階 g

S-テトラヒドロピラニル-メルカプトアセチル-L-lys-L-Glu(γ-t-Bu)-dmen

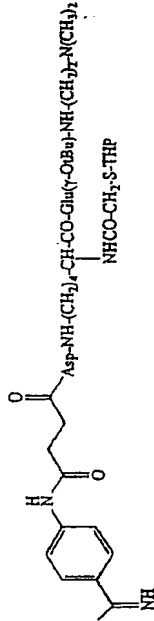


S-テトラヒドロピラニル-メルカプトアセチル-L-lys (ε-Fmoc)-L-Glu(γ-t-Bu)-dmen (320 mg, 0.41 mmol) をDMF (4 mL) に溶解後、モルホリン (0.82 mL) を添加した。この反応溶液を室温で2時間攪拌してから、溶媒の減圧除去を行った。残留物をメタノールに再溶解し、ろ過でジベンゾフルベンのモルホリン付加化合物を除去した。溶媒を再度減圧除去し、その残留物を30%アセトニトリル/水に溶解し、同一溶媒系で充填された逆相C<sub>18</sub>カラムにロードした。溶離を30%アセトニトリル/水溶液を用い、無勾配法で行った(Rf=0.14, 30%アセトニトリル/5%酢酸/水)。生成物含有フラクションを合わせ、溶媒を減圧蒸発除去し、灰色固体(20 mg, 87%収率)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 4.75 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.22 (t, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.88 (m, 1H), 1.12-1.75 (m, 13H), 1.20 (2, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 175, 174.5, 174, 173, 84.2, 84.0, 82.0, 65.9, 59.0, 56.8, 56.0, 45.9, 41.9, 38.0, 32.5, 32.2, 32.1, 32.0, 28.1, 28.0, 26.3, 24.0, 22.9.

## 段階 h

ABAS-L-Asp(β-t-Bu)-ε-L-Lys(α-(S-THP-メルカプトアセチル))-Glu(γ-t-Bu)-dmen



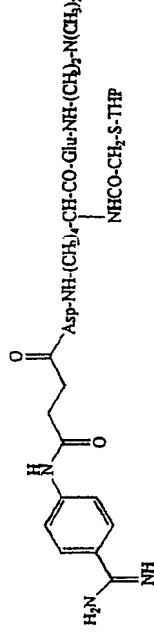
ABAS-L-Asp(β-t-Bu)・AcOH(360mg, 0.77mmol)をDMF(20mL)に溶解し、0℃に冷却後、N-メチルモルホリン(78mg, 0.77mmol)とクロロギ酸イソブチル(105mg, 0.77mmol)を添加した。1.5時間攪拌後、S-THP-メルカプトアセチル-L-Lys-L-Glu(γ-t-Bu)-dmen(431mg, 0.77mmol)/DMF(5mL)を加えた。

次いで、反応を0℃で4時間継続し、しかる後、減圧下、溶媒除去を行った。残留物を、30%アセトニトリル/3%酢酸/水を溶離液として、逆相C<sub>18</sub>フラスコクロマトグラフィーで精製し、220mgの生成物(29%収率)を得た。質量スペクトル(ESI)948(M+H, 10%), 475((M+2)/2, 100%);

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.9 (s, 1H, アミドH), 7.80-8.70 (m', s, 6H, amide NH's), 7.61 (m, 4H, 芳香族), 4.91 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.89-4.23 (m, 3H), 3.05-3.80 (m, 7H), 2.78 (s, 6H), 1.20-2.70 (m, 22H), 1.39 (2s', s, 18H, 2OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

## 段階 i

ABAS-L-Asp-ε-L-Lys(α-(S-THP-メルカプトアセチル))-Glu-dmen



ABAS-L-Asp(β-t-Bu)-ε-L-Lys(α-(S-THP-メルカプトアセチル))-Glu(γ-t-Bu)-dmen(209mg, 0.21mmol)をギ酸(5mL)に溶解し、攪拌下、室温で一晩反応させた。しかる後、溶媒を減圧除去し、溶離液として最初に3%酢酸/水を、最後に10%アセトニトリル/3%酢酸/水を用いる逆相C<sub>18</sub>クロマトグラフィーで残留物を精製し、35mgの白色粉末(20%収率)を得た。Mass Spec. (ESI) 836(M+1, 5%), 418((M+2)/2, 100%);

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 7.6 (dd, J=25, 7.1Hz, 4H), 4.52 (t, 1H), 4.12-4.25 (m, 3H), 3.90 (m, 2H), 3.07-3.56 (m', s,

9H), 2.86 (2s', s, 6H), 2.62 (m, 5H), 2.34 (m, 3H), 2.17 (m, 4H), 1.99 (s, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H), 1.20-1.90 (m, 9H).

## 実施例 7

実施例6化合物を、実施例2で述べた方法Aに従って、Tc-99mで放射

性標識化した。

#### 実施例 8

この実施例では、最終合成物の組成を確認するため、実施例 6 の化合物を非放射能レニウム 185、187 同位体で標識化した。

Re-鉛体の組成を質量スペクトル (m/e 952 (M+1)) で確認した。

。

#### 実施例 9

この実施例では、実施例 4 の操作に従って放射性標識化した実施例 8 化合物が GPIIb/IIIa 受容体に結合することを説明する、実施例 8 化合物の血小板凝集阻害アッセイについて述べた。

結果: IC<sub>50</sub>: 1.8 × 10<sup>-7</sup> M

#### 実施例 10

この研究は、ラットをモデル動物として、実施例 7 化合物の血液からのクリアランス特徴、排泄経路及び尿の HPLC 分析による鉛体の in vivo 安定性を測定するため、その生体内分布パターンを評価するように設計した。

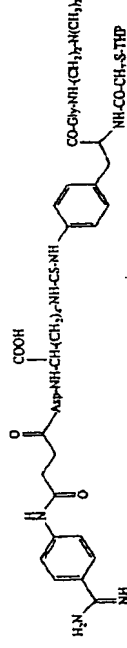
実施例 7 化合物を Sprague-Dawley ラットに注射した (25 mL, 1.5 ~ 3.5 mg/mL)。

三匹の動物を一群とした数群を、下記で指示された時間点で殺し、器官に残留した放射能 (% ID/g) を測定した。

器官	5分	30分	60分	120分
血液	0.397	0.099	0.057	0.022
肝臓	1.668	0.902	0.734	0.450
腎臓	4.613	1.713	0.978	0.983

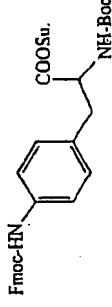
#### 実施例 11

この実施例は下記構造を有する合成物の段階的合成法を述べたものである。



段階 a

N-α-Boc-p-Fmoc-アミノ-L-Phe の N-ヒドロキシスクシンイミドエステル



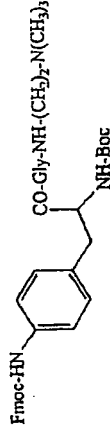
N-α-Boc-p-Fmoc-アミノ-L-Phe (10.0 g, 9 mmol) と N-ヒドロキシスクシンイミド (2.52 g, 21.9 mmol) をジクロロメタン (315 mL) に溶解し、次いで、ジクロロヘキシルカルボジイミド (4.93 g, 23.9 mmol) を加えた。しかる後、攪拌下、室温で一晩反応を行った。生成したジクロロヘキシル尿素有ろ過で除去し、ろ液をジクロロメタンで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで抽出 (3 x) し、ブライン洗浄を行った。その後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥してから、ろ過及び溶媒の減圧蒸留除去を行い、白色泡状物 (定量的収率) に得た。得られた生成物は精製することなく次の反応段階で使用した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H, 芳香族), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 芳香族), 7.39 (t, 2H, 芳香族), 7.29 (t, 2H, 芳香族), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H, カルバマートNH), 6.85 (s, 1H, カルバマートNH), 4.91 (m, 1H, α-H), 4.49 (d, J = 6.7 Hz, 2H, Fmoc CH<sub>2</sub>), 4.24 (t, 1H, Fmoc CH), 3.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar), 2.78 (s, 4H, スクシンイミドCH<sub>2</sub>'s), 1.39 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 169, 168, 155, 154, 144, 142, 137, 131, 130, 128, 127, 125, 1

20, 119, 80.5, 66.8, 46.9, 37.2, 34.7, 28.0, 25.3.

## 段階 b

N- $\alpha$ -Boc-p-Fmoc- $\alpha$ -アミノ-L-Phe-Gly-dmen

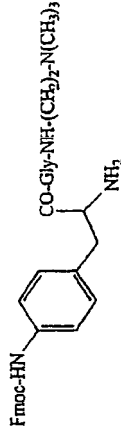


Gly-dmen塩酸塩 (2.98g, 16.4mmol) を1N炭酸水素ナトリウム (45mL) とジオキサン (45mL) の混合物に溶解した。次いで、N- $\alpha$ -Boc-p-Fmoc- $\alpha$ -アミノ-L-PheのN-ヒドロキシスクシンイミドエステル (10.8g, 18.0mmol) /ジオキサン (45mL) 溶液を加え、攪拌下、室温で一晩反応させた。しかる後、ジオキサンを減圧下、除去し、残留生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、それを飽和炭酸水ナトリウムで抽出 (3x) し、さらにブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過及び減圧下での溶媒蒸発で白色固体 (7.1g, 69%収率) を得た。この白色固体は、さらに精製することなく使用した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.8 (5 (br m, 1H, amide NH), 7.73 (d, 2H, aromatic), 7.58 (d, 2H, aromatic), 7.43 (br m, 1H, amide NH), 7.02-7.39 (m, 8H, aromatic), 5.62 (br s, 1H, carbamate NH), 2.44 (m, 2H, GlyCH<sub>2</sub>), 4.34 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 4.21 (t, 1H, Fmoc CH), 3.99 (d, 2H, Fmoc CH<sub>2</sub>), 3.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar), 2.58-2.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.40 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.35 (s, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

## 段階 c

p-Fmoc- $\alpha$ -アミノ-L-Phe-Gly-dmen

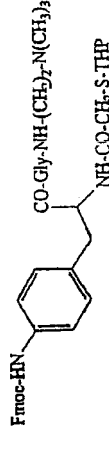


N- $\alpha$ -Boc-p-Fmoc- $\alpha$ -アミノ-L-Phe-Gly-dmen (5.00g, 7.94mmol) を、1:1TFA/ジクロロメタン (各50mL) 混合溶媒に0℃で溶解した。添加完了後、氷浴を外し、室温で3時間攪拌した。しかる後、溶媒を減圧除去し、残留物を0%アセトニトリル/3%酢酸/水を移動相として、逆相C<sub>18</sub> クロマトグラフィーで精製し、4.1gの透明油状物 (80%収率) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.77 (s, 1H, carbamate NH), 8.83 (t, 1H, amide NH), 8.31 (t, 1H, amide NH), 8.19 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.90 (d, 2H, aromatic), 7.78 (d, 2H, aromatic), 7.39 (m, 6H, aromatic), 7.19 (d, 2H, aromatic), 4.45 (d, 2H, Fmoc CH<sub>2</sub>), 4.32 (t, 1H, Fmoc CH<sub>2</sub>), 4.03 (m, 1H,  $\alpha$ -H), 3.79 (d, 2H, Gly CH<sub>2</sub>), 3.42 (q, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.18 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.99 (dd, 2H, b-CH<sub>2</sub>), 2.81 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.98 (s, 6H, 2AcOH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  172, 170, 169, 154, 144, 141, 138, 132, 130, 128, 127, 125, 120, 118, 81.2, 65.6, 63.6, 58.0, 46.6, 45.0, 36.6, 30.6, 25.0, 20.9.

## 段階 d

S-デトラヒドロピラニル-メルカプトアセチル-p-Fmoc- $\alpha$ -アミノ-L-Phe-Gly-dmen



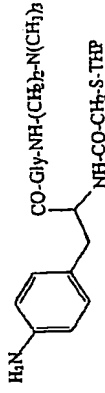


p-Fmoc-アミノ-L-Phenyl-glycineの二酢酸塩(4.00g, 6.17mmol)をジオキサン(20mL)と1N炭酸水素ナトリウム(20mL)に溶解した。次いで、S-テトラヒドロピラニル-メルカプト酢酸のN-ヒドロキシスクシンイミドエステル(1.85g, 6.78mmol)/ジオキサン(20mL)を添加し、攪拌下、室温で一晩、反応させた。しかる後、減圧濃縮し、残留水性混合物から酢酸エチルで生成物を抽出(3x)した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄(3x)し、さらに水(1x)、とブライン(1x)で洗浄してから、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過及び減圧下の溶媒蒸発で、黄色固体を得た。この粗生成物(2.20g, 52%収率)を、さらに精製することなく、直接、使用した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.64 (s, 1H, カルバマートNH), 8.38 (d, 1H, アミドNH), 8.19 (m, 1H, アミドNH), 7.91 (d, 2H, 芳香族), 7.68 (d, 2H, 芳香族), 7.62 (t, 1H, アミドNH), 7.39 (m, 6H, 芳香族), 7.18 (d, 2H, 芳香族), 4.59 (m, 1H, SCHO), 4.43 (d, 2H, Fmoc CH<sub>2</sub>), 4.36 (t, 1H, Fmoc CH), 3.82 (m, 1H, a-H), 3.18-3.08 (m, 8H, GlyCH<sub>2</sub> + CONHCH<sub>2</sub> + OCH<sub>2</sub> + COCH<sub>2</sub>S), 2.99 (dd, 1H, Pheのb-H), 2.68 (m, 1H, Pheのb-H), 2.32 (t, 2H, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2.18 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.40-1.80 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>'s)

## 段階 e

S-テトラヒドロピラニル-メルカプトアセチル-p-アミノ-L-Phenyl-glycine



S-テトラヒドロピラニル-メルカプトアセチル-p-アミノ-L-Phenyl-glycine

he-Glycine(2.09g, 3.04mmol)をDMF(30mL)に溶解した後、ホルホルン(6mL)を加えた。時間不足のため、攪拌下、室温で一晩反応させた。しかる後、減圧下、溶媒除去を行った。残留物を30%アセトニトリル/2%酢酸/水を使用して、逆相C<sub>18</sub>カラムで精製し、1.1gの透明油状物

(62%収率)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (s, 1H, OH), 7.86 (m, 1H, アミドNH), 7.72 (m, 1H, アミドNH), 7.61 (m, 1H, アミドNH), 6.96 (d, J=8.1Hz, 2H, 芳香族), 6.57 (d, J=8.1Hz, 2H, 芳香族), 6.12 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.71 (m, 1H, SCHO), 4.53 (m, 1H, a-H), 4.40 (m, 2H, GlyCH<sub>2</sub>), 2.82-3.89 (m' s, 10H, SCH<sub>2</sub>CO, OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCO, CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>Ar), 2.64 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.98 (s, 6H, 2AcOH), 1.50-1.77 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>'s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 177.172, 171.170, 161.146, 130.126, 116.82. 8.67. 1.66. 3.05. 2.56. 7.55. 8.45. 7.43. 2.40. 5.36. 5.34. 6.30. 8.25. 0.21. 7.

## 段階 f

Fmoc-L-Asp(β-t-Bu)-L-Lys(ε-Boc)-OtBu

Fmoc-NH-CH(CH<sub>2</sub>-COOtBu)-CO-NH-CH(COOtBu)(CH<sub>2</sub>)-NH-t-Boc

Fmoc-L-Asp(β-t-Bu)(10.0g, 24.3mmol)とN-ヒドロキシベンゾトリアゾール(4.93g, 36.4mmol)をDMF(190mL)に溶解し、得られた溶液を氷浴中で0℃に冷却した。しかる後、EDC HCl(5.12g, 26.7mmol)を加え、0℃で攪拌を1時間継続し、L-Lys(ε-Boc)-OtBu塩酸塩(8.23g, 24.3mmol)とN-メチルホルホルン(4.67g, 46.2mmol)をDMF(50mL)に溶解した溶液を滴下した。滴下終了後、反応混合液を室温で一晩攪拌し、その反応液を飽和炭酸水素ナトリウムに注ぎ入れた。しかる後、生成物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有

機抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム (2 x)、1 N HCl (2 x)、及びブライン (1 x) で抽出し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過及び減圧下の溶媒蒸発除去を経て、黄色泡状物を得、それをメタノール/ジクロロメタン移動相を用いて  $\text{SiO}_2$  で精製し、7 g の白色泡状物を得た (44%収率)。

$^1\text{H}$   
 $\text{NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$  7.78 (d, 2H, 芳香族), 7.59 (d, 2H, 芳香族), 7.38 (t, 2H, 芳香族), 7.29 (t, 2H, 芳香族), 7.10 (m, 2H, 2NH), 5.98 (m, 1H, カルバマートNH), 4.63 (m, 1H, a-H), 4.57 (m, 1H, a-H), 4.41 (d, 2H, Fmoc  $\text{CH}_2$ ), 4.22 (t, 1H, Fmoc  $\text{CH}$ ), 3.33 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.93 (dd, 1H, Aspの $\beta$ -H), 2.61 (dd, 1H, Aspの $\beta$ -H), 1.20-1.84 (m, 6H, 3 $\text{CH}_2$ 's), 1.44 (3s' s, 27H, 3OC ( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>).

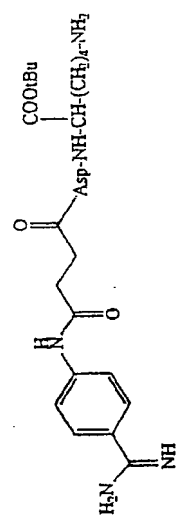
# 段階 g

$\text{L-Asp}(\beta\text{-t-Bu})\text{-L-Lys}(\epsilon\text{-Boc})\text{-OtBu}$   
 $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-COOtBu})\text{-CO-NH-CH}(\text{COOtBu})(\text{CH}_2)_4\text{-NH-tBoc}$   
 $\text{Fmoc-L-Asp}(\beta\text{-t-Bu})\text{-L-Lys}(\epsilon\text{-Boc})\text{-OtBu}$  (2.69 g, 3.87 mmol) を DMF (38.7 mL) に溶解し、それにモルホリン (7.74 mL) を加えた。時間不足のため、減圧下溶媒除去する前に一晩、反応液を攪拌した。残留物を、30%エタノール/3%酢酸/水を溶離液として、逆相  $\text{C}_{18}$  クロマトグラフィーで精製し、7 g の透明油状物を得た (63%収率)。

$^1\text{H}$   $\text{NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$  7.80 (d, 1H, アミドNH), 5.58 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.81 (m, 1H, カルバマートNH), 4.39 (m, 1H, a-H), 3.79 (m, 1H, a-H), 3.05 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.78 (dd, 1H, Aspの $\beta$ -H), 2.59 (dd, 1H, Aspの $\beta$ -H), 1.42 (3s' s, 27H, 3OC ( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>), 1.25-1.82 (m, 6H, 3 $\text{CH}_2$ 's);  $^{13}\text{C}$   $\text{NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$  177.173, 172.171, 82.0, 81.6, 79.1, 52.3, 51.4, 40.0, 39.4, 31.8, 29.0, 28.2, 27.8, 27.7, 22.0, 20.8.

# 段階 h

$\text{ABAS-L-Asp}(\beta\text{-t-Bu})\text{-L-Lys}(\epsilon\text{-Boc})\text{-OtBu}$

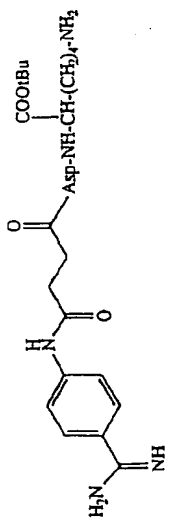


ABAS塩酸塩 (0.64 g, 2.4 mmol) を DMF (30 mL) に溶解した。0℃に冷却後、N-メチルモルホリン (0.24 g, 2.4 mmol) とクロロギ酸イソブチル (0.32 g, 2.4 mmol) を添加した。0.5時間攪拌後、L-Asp ( $\beta$ -t-Bu)-L-Lys ( $\epsilon$ -Boc)-OtBu  $\cdot$  AcOH (1.2 g, 2.3 mmol) とN-メチルモルホリン (0.23 g, 2.3 mmol) を DMF (15 mL) に溶解して加えた。反応混合液を室温で一晩攪拌した後、減圧、溶媒蒸発除去を行った。残留物を、30%アセトニトリル/2%酢酸/水を溶離液として、逆相  $\text{C}_{18}$  クロマトグラフィーで精製し、白色泡状物 (1.3 g, 76%収率) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.3 (br s, 1H, アミジンNH), 8.72 (br s, 1H, Ar-NH), 7.98 (d, 1H, アミドNH), 7.66 (m, 4H, 芳香族), 7.57 (br d, 1H, アミドNH), 5.04 (t, 1H, カルバマートNH), 4.81 (m, 1H, a-H), 4.28 (m, 1H, a-H), 2.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.79 (m, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.59 (m, 2H, Aspのb-H), 2.01 (s, 3H, AcOH), 1.10-1.80 (m, 6H, 3CH<sub>3</sub>'s), 1.39 (3s', s, 27H, 3OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

段階 i

ABAS-L-Asp-L-Lys・2TFA



ABAS-L-L-Asp (β-t-Bu) -L-Lys (ε-Boc) -

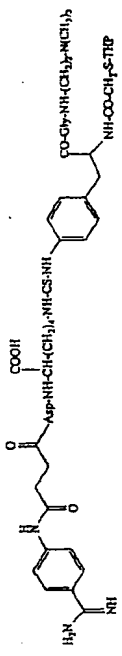
OtBu (1.25g, 1.66mmol) を、1:1 TFA/ジクロロメタン (各10mL) に溶解した。室温で攪拌下、一晚反応させてから、減圧溶媒除去を行い、黄色粉末 (0.96g, 82%) を得た。この生成物はさらに精製することなく使用した。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 7.78 (d, 2H, 芳香族), 7.62 (d, 2H, 芳香族), 4.72 (m, 1H, a-H), 4.38 (m, 1H, a-H), 2.89 (m, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.69 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N+Aspの2b-H'), 1.25-1.89 (m, 6H, 3CH<sub>3</sub>'s)。

段階 j

ABAS-L-Asp-L-Lysp-アミノ-Phe(α-S-THP-メルカプトアセチル)-Gly-dmenチオ尿

素



S-テトラヒドロピラニルメルカプトアセチル-p-アミノ-L-Phe-Gly-dmenの二酢酸塩 (260mg, 0.44mmol) を、N-メチルモルホリン (90mg, 0.89mmol, 98ml) の共存下、DMF (4ml) に溶解した。次いで、チオカルボニルジイミダゾール (83mg, 0.47mmol) を加え、3時間攪拌した後、ABAS-L-Asp-L-Lys・2TFA (310mg, 0.44mmol) をDMF (4ml) に溶解して加え、引き続き、追加のN-メチルモルホリン (222mg, 2.20mmol, 242ml) を加えた。減圧下、溶媒を除去する前に、室温で一晩、攪拌を継続した。得られた残留物を最初に、無勾配30%アセトリル/2%酢酸/水を移動相として、C<sub>18</sub>上でフラッシュクロマトグラフィーを行い、未反応出発物質と目的生成物 (R<sub>f</sub>=0.23, 30%アセトリル/3%酢酸/水) 及び対称チオ尿素副生物の分離を行った。Nova-Pak C<sub>18</sub> 300x300mmカラムを用いたHPLCで目標化合物を精製し、40mgのガラス状固体 (10%収率) を得た。移動相A: 0.1% TFA/水、移動相B: 0.1% TFA/10% 水/アセトリル: グラジエント: 15分間で90%A/10%Bから60%A/40%Bへ、60%A/40%Bに1分間保持; 保持時間: 19分; 質量スペクトル (ESI) 986 (M+1, 10%), 493 ((M+2)/2, 100%)。

実施例 12

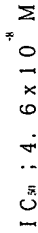
実施例 11の化合物を、実施例 2の方法Aに従って、T<sub>c</sub>-99mで放射性標識化した。

実施例 13

この実施例は、最終合成物の組成を確認するために、実施例 11化合物の非放射能シニウム185, 187同位体による標識化を述べたものである。R<sub>e</sub>-鉛体の組成を質量スペクトル (m/e 1102 (M+1)) で確認した。

実施例 1 4

この実施例は、実施例 4 の操作で放射性標識化した化合物が G P I I b / I I I a 受容体に結合することを説明するために行った、実施例 1 3 化合物を用いた血小板凝集阻害アッセイを記述したものである



実施例 1 5

この研究は、ラットをモデルとして、尿試料の H P L C 分析で血液からのクリアランス特徴、排泄ルート及び鉛体の in vivo 安定性を測定し、実施例 1 2 化合物の生体内分布パターンを評価するように設計した。実施例 5 でその概要を述べた操作に従い、実施例 1 2 化合物を Sprague-Dawley ラットに注射した。異なる時間（1, 4 及び 2 4 時間）に、主要排泄器官に存在する放射能量は下記の通りである。

全ての値は % I D / g である。

器官	1 時間	4 時間	24 時間
血液	0.118	0.062	0.010
肝臓	0.187	0.096	0.044
腎臓	1.620	1.434	1.066
SmI. Int 及び含有量	0.448	0.087	0.008

2 4 時間時点で尿中に排泄された % I D 49.95

2 4 時間時点で糞便に排泄された % I D 43.80

実施例 1 6

肺塞栓症の犬モデル

これら研究は、肺塞栓症（P E）及び／又は深静脈血栓（D v t）造影剤の種類の放射性標識化医薬の初期スクリーニングに役立つように設計した。

実験操作：ペントバルビタルナトリウム（3 0 mg / kg）を犬に静脈注射し、麻酔をかけた。静脈カテーテルを頸静脈に設置し肺動脈まで進行させた。カテーテル位置の可視化はフルオロスコピーを用いた。次に、種々サイズ（3 – 8 mm）

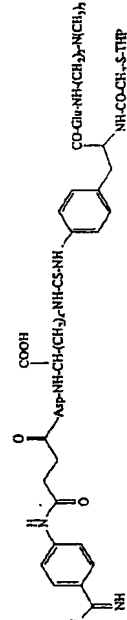
の塞栓形成コイルを適当なガイドワイヤーを用いて、カテーテルを経由して放出し、コイルの局在をフルオロスコピーで追跡した。十分な数のコイル（3 – 5）を配置し、可視化した後、カテーテルを除去し、静脈を結さつた。伏在静脈における深静脈血栓（D V T）の形成は、1 6 ゲージニードルを静脈中に置き、5 mm 塞栓コイルをニードルを通して直接、静脈を通して塞栓コイルを施してから約 3 射性標識化試験材料の静脈内注射（頭部静脈）を、塞栓コイルを施してから約 3 0 – 4 5 分後に行った。注入放射能は大体 2 . 5 ~ 3 . 5 mCi であった。注射後 3 0 分目から開始して、3 0 分間隔で、動物の側位及び仰臥位の両方からシンチグラフィ測定した。

検討対象遮影部分の判定時（3 時間）、試験動物を犠牲にして、シンチレーション数を測定するため、特定組織を取り除いた。コイルを探しだし、取り除き、ラジオトレーサーの取り込み量を定置した。これら値からターゲット：非ターゲット割合及び試験物の血液クリアランスを決定した。

試料	凝血／血液	%ID/g
血液	-	0.001
凝固 1 (DVT)	320	0.29
凝固 2 (PE)	38	0.03
凝固 3 (PE)	33	0.03
凝固 4 (PE)	30	0.03
凝固 5 (PE)	57	0.05

実施例 1 7

この実施例は、下記構造を持つ合成物の段階的合成を述べたものである。



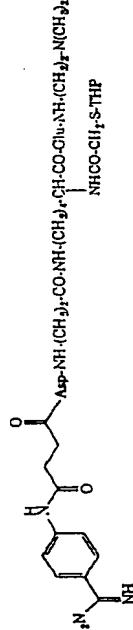
A B A S - L - A s p - L - L ý s - p - a - m i n o - P h e ( α - S - T H P - m e r l a p r o t a s e t e r l ) - G l u - m e n t a u r i n e

阶段 a

ABAS-L-Asp-L-Lys-p-アミノ-Phe ( $\alpha$ -S-THP-メルカプトアセチル)-Glu-dmenチオ尿素 (MP-2068) を、Glu-g-(t-Bu)-dmenをGly-dmenに置換した以外は、ABAS-L-Asp-L-Lys-p-アミノ-Phe ( $\alpha$ -S-THP-メルカプトアセチル)-Glu-dmenチオ尿素 (毎粒価3参昭) と同様に合成した。

实例 18

一の生産技術は、下製製造を有する合成物の階段的合成を述べたものである。



段附 a

 $\alpha_2 = \beta - \alpha$  の  $N - 1$  次元ロキシングシンイミドエステル
$$\text{Cl}_2\text{Z-NH-(CH}_2)_2\text{-COOSu}$$

N-カルボベンジルオキシ- $\beta$ -Ala (15.0 g, 67.2 mmol)、N-ヒドロキスクスチンイミド (8.5 g, 73.9 mmol)、及びジシクロヘキシルカルボジイミド (16.6 g, 80.6 mmol) をジクロロメタン (600 mL) に溶解した。反応を一晚中継続してから、ろ過を行いジシクロヘキシル尿素を除去した。ろ液をジクロロメタで希釈し、しかる後、飽和炭酸水素ナトリウムで抽出した。食塩水で洗滌してから無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過後

溶剤を減圧蒸発させ、透明な油状物 (20.9 g, 97%収率) を得た。この生  
成物をさらに精製することなく、そのまま使用した。

段階

N-カルボベンゾキシ-β-アラニル-(α-Boc)-リシルスクシンイミド酸エステル

Chz-β-Ala-ε-L-Lys(α-Boc)-OSu

α-Boce-L-Lys (10.0 g, 31.2 mmol) を、炭酸水素ナトリウム (2.62 g, 31.2 mmol) の存在下、水 (85 mL) に溶解した。引き続き、Z-β-Ala の N-ヒドロキスクシンイミドエステル (7.68 g, 31.2 mmol) / アセトニトリル (85 mL) 溶液を加え、反応を 1 晩中継続し、その後、減圧下、濃縮した。残留物を 1 N HCl で酸処理し、生成物を酢酸エチルに抽出 (3 x) した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過及び溶剤の減圧蒸発を行い、灰白色の泡状物 (5.6 g, 40% 収率) を得た。この粗泡状生成物 (5.62 g, 12.4 mmol) N-ヒドロキスクシンイミド (1.58 g, 13.7 mmol)、及びジシクロヘキシルカルボジイミド (3.0 g, 14.9 mmol) を、ジクロロメタン (1100 mL) に溶解し、反応を 1 晩中継続した。しかる後、ろ過を行ってジシクロヘキシル尿素有除去し、ろ液をジクロロメタンで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウムで抽出 (3 x) し、しかる後、食塩水洗浄を行った。この有機溶液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過後、溶媒を蒸発させ、灰白色の泡状物 (6.2 g, 91% 収率) を得た。この生成物をさらなる精製無しに使用した。

段階 C

Ala-ε-[1-lys(α-Boc)-Glu(γ-t-Bu)]-dmen

$$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}-\text{CO}-\text{Gluc}(\gamma-\text{O}t\text{Bu})-\text{NH}(\text{CH}_2)_8-\text{N}(\text{CH}_3)_2$$

NH-Boc

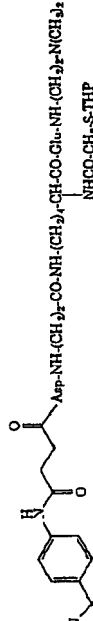
$\text{Cbz-}\beta\text{-Ala-}\epsilon\text{-L-Lys}(\alpha\text{-Boc})\text{-OSu}$  (3.0 g, 5.47 mmol) と  $\text{Glu}(\gamma\text{-t-Bu})\text{-Ileu}$  (1.42 g, 5.21 mmol) を、ジクロロメタン (60 mL) に溶解し、反応を一夜間継続した。しかる後、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで抽出 (3 x)、次いで、食塩水で

洗淨し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過及び、減圧下、浴蒸発を行  
い、白色泡状物を得た。アセトニトリル／酢酸／ $\text{H}_2\text{O}$ グラジエントを用い、こ  
の生成物を逆相 $\text{C}_{18}$ クロマトグラフィーで精製し、精製生成物 (2.50 g, 6  
8%収率)を得た。得られた生成物 (2.25 g, 3.19 mmol) をメタノール

(2.5 ml) に溶解し、窒素フラッシング後、触媒を添加し、通常法で水素化分解を行った。5 時間後、反応液をセライトを通してろ過し、ろ液を濃縮して定量的に白色泡状物を得た。

۲۵۳

APAS-I-Asp-β-A|a-ε-I-Iys(α-S-THP--X|lカプトアセチル)-Glu-dmen



$\text{ABAS-Asp(P-t-Bu)} (1.30\text{ g}, 2.79\text{ mmol})$  を  $\text{DMF}$  (70 mL) に  $0^\circ\text{C}$  で溶解した。引き続き、 $\text{N}$ -メチルモルホリン (0.28 g, 0.31 mL, 1.79 mmol) とクロロ酢酸イソブチル (0.38 g, 0.36 mL, 2.79 mmol) を添加した。 $0^\circ\text{C}$  で 0.5 時間攪拌した後、 $\text{Ala-e-L-Lys(a-Boc)-Glu(g-t-Bu)-dmen}$  (1.6 g, 2.79 mmol) /  $\text{DMF}$  (30 mL) 溶液を加えた。反応液を一晩攪拌して、温度を次第に室温まで上げた。しかる後、溶剤を減圧下除去し、得られた粗生成物を、アセトニトリル/酢酸/水グラジエントを用いて、逆相  $\text{C}_{18}$  クロマトグラフィーで精製し、未反応  $\text{ABAS-Asp}(\beta\text{-t-Bu})$  では無い、白色固体 (500 mg, 17% 収率) を得た。得られた生成物を 1:1  $\text{TFA}$  / ジクロロメタン (10 mL) に溶解し、一晩、脱保護基操作を継続してから、溶媒を減圧除去した。残留物を水に溶解し、 $\text{C}_{18}$  を通してろ過し、透明油状物 (390 mg, 86% 収率) を得た。この脱保護基プロパチドを、最後に、炭酸水素ナトリウム (194 mg, 2.31 mmol) 存在下、水 (5 mL) に溶解した。次いで、 $\text{S}$ -テトラヒドロピラニールメチルカプト酢酸の  $\text{N}$ -ヒドロキシスクシンイミドエステル (115 mg, 0.42 mmol) / アセトニトリル (5 mL) 溶液を添加し、反応を一晩中継続した。しかる後、反応液を減

圧濃縮し、残留水相を1N HClでpH3まで酸性化した。得られた物質をフラッシュC<sub>18</sub>カラムにロードし、大きな不純物を除去し、しかる後、アセトニトリ

ル/水/0.1% TFA 移動相系を用いて、HPLC 精製した。凍結乾燥後、約 60 mg の目的物を得た。

## 实施例 19

実施例 18 の化合物を、実施例 2 の方法 A 及び B に従って、Tc-99m で放射性標識化した。

## 实施例 20

この実施例は、最終合成物の組成を確認するために、実施例1化合物の非対称能シニウム185、187同位体標識化を述べたものである。

Re-錯体組成物を質量スペクトルで確認した ( $m/e$  1013 ( $M+1$ ))。

## 实施例 21

この実施例は、実施例4の操作で放射性標識化された時、化合物がCPIIB/IIIa受容体に結合すること示す、実施例18及び20化合物を用いた血小板凝集陽アッセイを述べたものである。

結果：I C<sub>50</sub>；4.9 x 10<sup>-7</sup> M (實施例 18) 及び 4.1 x 10<sup>-7</sup> M (實施例 20)

## 实施例 22

この研究は、ラットをモデル動物として、実施例19化合物の生体内分布パターンを評価できるように設計し、尿試料中のHPLC分析で血液からのクリアランス特徴、排泄ルート及びin vivoでの錯体安定性を測定するようにした。

実施例19化合物を、先に概説した手順で、Sprague-Dawleyラットに注射した。異なる時間点(1, 4及び24時間)で、主要排泄器官に存在する放射性能は以下の通りであった。

全ての値は%ID/g単位

器官	1時間	4時間	24時間
血液	0.067	0.011	0.004
肝臓	0.158	0.024	0.009
腎臓	0.864	0.520	0.241

Sm1. Int &amp;

含有量	0.645	0.015	0.002
尿中排泄% I D	24hr時間目		41.217
糞便排泄% I D	24hr時間目		32.758

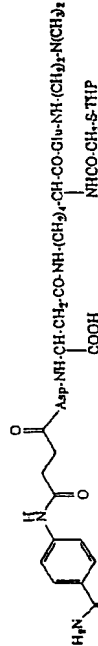
## 実施例23

請求項19の化合物を、実施例16で述べた一般的プロトコルに従って、次に投与した。次の結果が得られた。

試料	凝血/血液	%ID/g
血液	-	0.0018
凝血 1 (OVT)	43	0.0828
凝血 2 (PE)	6	0.0114
凝血 3 (PE)	65	0.125
凝血 4 (PE)	74	0.142
凝血 5 (PE)	64	0.1232

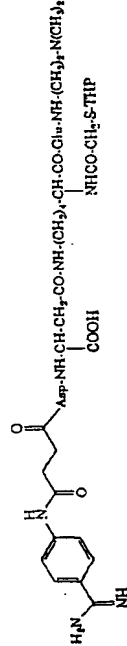
## 実施例24

この実施例は、次式構造を有する化合物の段階的合成法を述べたものである。



## 段階 a

ABAS-L-Asp-L-Asp-β, ε-Lys(α-S-Thp-メルカプトアセチル)-Glu-dmen

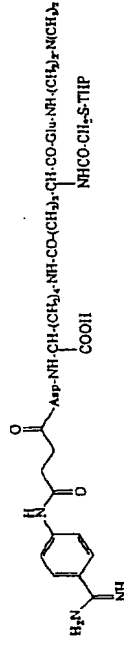


ABAS-L-Asp-L-Asp-β, ε-Lys(α-S-Thp-メルカプトアセチル)-Glu-dmenを、Cbz-L-Asp(β-Osu)-OBnをCbz-β-Ala-Osuの代わりに用いた以外は、実施例18(前述した)と同様の方法で合成した。質量スペクトル(ESI)950(M+1, 10%

), 476.5(M+2)/2.100%; 保持時間: 2.2分(0.46x 25cm Vydac C<sub>18</sub>, 1mL/分 流速): グラジエント: 95%A-70%A3 5分かけて。(溶媒A: 0.1%TFA/水, 溶媒B: 0.1%TFA/10% 水/アセトニトリル)。

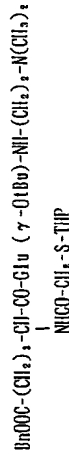
## 実施例25

この実施例は、次式構造を有する化合物の段階的合成を述べたものである。



## 段階 a

S-Thp-メルカプトアセチル-AAA(δ-Obn)-Glu(γ-Obu)-dmen

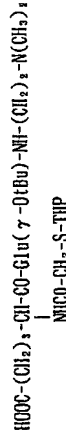


S-Thp-メルカプトアセチル-アミノアジピン酸(S-Thp-MA-AA, 3.16g, 7.72mmol)とN-ヘドロキスクシンイミド(0.98g, 8.49mmol)を無水のジクロロメタン(118mL)に溶解し、引き続きジシクロヘキシルカルボジイミド(1.75g, 8.49mmol)を添加した。反応を一晚中、室温で継続し、しかる後、ジシクロヘキシル尿素をろ過で除去し、ろ液を減圧下、蒸発乾固した。残留物をGlu(γ-t-Bu)-dmen(2.53g, 9.26mmol)と共に、炭酸水素ナトリウム(0.78g, 9.26mmol)存在下、1:1アセトニトリル/水(各20mL)に溶解した。反応を室温で一晩継続し、最後に溶媒を減圧除去した。得られた粗物質を、0.4mLの酢酸存在下、30%アセトニトリル/2%酢酸/水に溶解し、それを同一溶媒系で充填された逆相C<sub>18</sub>カラムにロードした。30%アセトニトリル/2%酢酸

/水で定組成溶離を行い、目的化合物(2.70g, 48%収率)を得た。R<sub>f</sub>=0.12(30%アセトニトリル/2%酢酸/水)。

## 段階 b

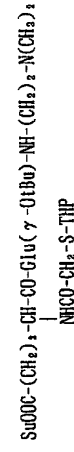
S-THP-メルカプトアセチル-AAA-Glu(γ-t-Bu)-dmen



S-THP-メルカプトアセチル-AAA(δ-OBn)-Glu(γ-t-Bu)-dmen・AcOH(1.93g, 2.66mmol)を、アセトニトリル(95mL)と水(50mL)に溶解し、引き続き、1当量の1N水酸化ナトリウム(2.6mL)を滴下した。10分後に、さらに、当量の1N水酸化ナトリウムを加えた。しかる後、反応を室温で一晩継続し、その後、1N塩酸(2mL)でpHを7に調整した。溶媒を減圧除去し、残留物を20%アセトニトリル/水に溶解し、10%アセトニトリル/水で充填された逆相C<sub>18</sub>カラムにロードした。20%アセトニトリル/水で定組成溶離を行い、最終的に、920mgの白色粉末(60%収率)を得た。R<sub>f</sub>=0.57(60%アセトニトリル/水)。

#### 段階 c

S-THP-メルカプトアセチル-AAA(δ-OSu)-Glu(γ-t-Bu)-dmen

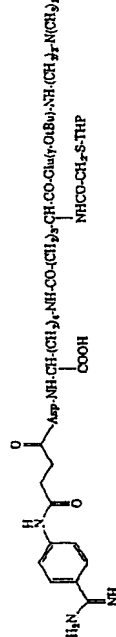


S-THP-メルカプトアセチル-AAA-Glu(γ-t-Bu)-dmen(400mg, 0.70mmol)とN-ヒドロキシスクシンイミド(88mg, 0.77mmol)を無水ジクロロメタン(11mL)に溶解し、引き続き、ジシクロヘキシルカルボジイミド(170mg, 0.84mmol)を加えた。反応を、室温で一晩、継続した後、ジシクロヘキシル尿素をろ過で除去し、ろ液はジクロロメタンで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで抽出(3x)し、次いで、食塩水で洗浄(1x)し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過と溶媒の減圧蒸発により白色油状物が得られ、それを精製せずに使用した。

#### 段階 d

ABAS-L-Asp-L-Lys(ε-AAA(N-α-S-THP-メルカプトアセチル)-Glu(γ-t-Bu)-

dmen)

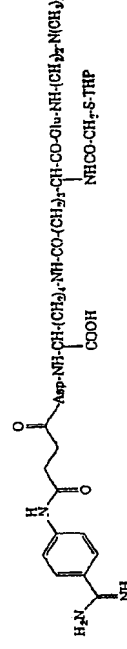


ABAS-L-Asp-L-Lys・2TFA(25.6mg, 0.34mmol)とS-THP-メルカプトアセチル-AAA(δ-OSu)-Glu(γ-t-Bu)-dmen(19.5mg, 0.41mmol)を、トリエチルアミン(0.12mL)を存在させて、DMF(0.5mL)に溶解した。反応を一晩継続してから1:1アセトニトリル/水(2mL)で希釈し、0.2N塩酸で、pH4まで酸性化した。引き続き、溶媒を、減圧除去した。残留物を、アセトニトリル/水グラジェント系を用いて、逆相C<sub>18</sub>クロマトグラフィーで精製し、16mgの生成物(46%収率)を得た。R<sub>f</sub>=0.54(33%アセトニトリル/0.5N塩化ナトリウム)；

<sup>1</sup>H NMR(1:1 CD<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O, 無補償) δ 8.12(d d, 4H, 芳香族), 5.31(m, 2H), 5.09(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.36(m, 2H), 3.93(m, 4H), 3.74(m, 3H), 3.61(m, 3H), 3.45(t, 2H), 3.18(s+m, 10H), 2.99(m, 2H), 2.69(m, 4H), 2.56(m, 2H), 2.44(m, 1H), 1.88-2.34(m, 14H), 1.79(s, 9H), 1.57-1.83(m, 4H)。

#### 段階 e

ABAS-L-Asp-L-Lys(ε-AAA(α-S-THP-メルカプトアセチル)-Glu-dmen)



ABAS-L-Asp-L-Lys(ε-AAA(α-S-THP-メルカプトアセチル)-Glu(γ-t-Bu)-dmen)(16mg, 0.16mmol)を、酸(1mL)に溶解した。反応を、一晩、継続してから、減圧下、溶媒を蒸発させ



た。残留物を1:1アセトニトリル/水から数回蒸発させ、十分に純粋な生成物を14mg (91%収率) 得た。

$^1\text{H NMR}$  (1:1  $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ , 無

溶媒)  $\delta$  8.74 (d, 1H, 3.4Hz), 8.54 (s, 1H), 8.19 (dd, 8.2, 1.8Hz, 4H, 芳香族), 5.34 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 3.99 (m, 4H), 3.79 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.29 (s+m, 8H), 3.11 (m, 6H), 2.78 (m, 4H), 1.62-2.62 (m, 18H)。

#### 実施例26

実施例25の化合物を、実施例2で述べた方法Aで放射性標識化した。

#### 実施例27

この実施例は、最終合成物の組成を確認するために行った、非放射能レニウム185、187同位体による実施例25化合物の標識化について述べた。Re-鉛体の組成は質量分析スペクトルから確認できた ( $m/e$  1096 ( $M+1$ ))。

#### 実施例28

この実施例は、実施例4の操作に従って放射性標識化された時、化合物がGP11b/111a受容体に結合できることを示すための、実施例26及び27化合物を用いた血小板凝集阻害アッセイについて説明するものである。

結果:  $2.9 \times 10^{-7}$  M (実施例26) 及び  $2.7 \times 10^{-7}$  (実施例27)

#### 実施例29

この検討は、ラットをモデル化合物として、尿試料のHPLC分析で血液からのクリアランス特徴、排泄経路及びin vivoでの錯体安定性を測定するため、実施例26化合物の生体内分布パターンを評価するように設計されている

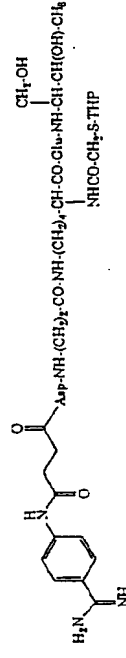
実施例26の化合物を、Sprague-Dawleyラットに注射した (25mL, 1.5-3.5mCi/mL)。三匹の動物からなるグループを下記の所定時間で殺し、器官に残留する放射能量を測定した。

全ての値は、%ID/g単位を有する。

器官	1 hour	4 hours	24 hours
血液	0.067	0.011	0.007
肝臓	0.043	0.015	0.014
腎臓	0.628	0.536	0.227
Sm. Int&			
含有量	0.206	0.031	0.009
24時間目で尿中に排泄される%ID			54.708
24時間目で糞便中に排泄される%ID			16.277

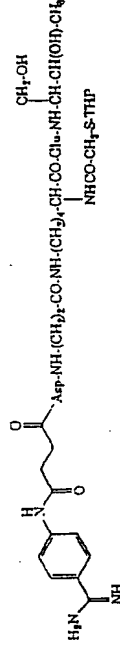
#### 実施例30

この実施例は、次式構造を有する化合物の階段的合成に関する。



ABAS-L-Asp- $\beta$ -Ala- $\epsilon$ -Lys ( $\alpha$ -S-THP-メルカプトアセチル)-Glu-Thr (ol)

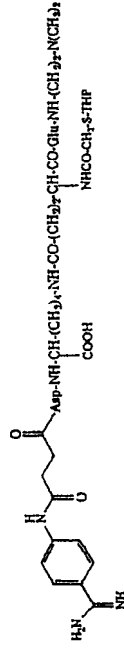
#### 段階 a



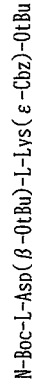
ABAS-L-Asp- $\beta$ -Ala- $\epsilon$ -Lys ( $\alpha$ -S-THP-メルカプトアセチル)-Glu-Thr (ol) を、dmenの代わりにトレオニールを用いた以外はMPP-2065 (前述した) の合成法と同様にして、合成した。質量スペクトル (ESI) 924 ( $M+1$ , 20%), 462.9 ( $M+2$ )/2.100%; 保持時間: 2.1分 (0.46 x 2.5cm Vydac C<sub>18</sub>, 1mL/min流速); グラジエント: 30分間で100%A-60%A (溶媒A: 0.1% TFA/水, 溶媒B: 0-1% TFA/10% 水/アセトニトリル)。

## 実施例31

この実施例は、次式構造を有する化合物の段階的合成に関する。



## 段階 a

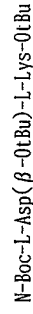


L-Lys (ε-Cbz) -OtBu 塩酸塩 (7.93 g, 21.2 mmol) を、トリエチルアミン (2.15 g, 21.2 mmol, 3.0 mL) の存在下、ジクロロメタン (140 mL) に溶解した。引き続き、N-Boc-L-Asp (β-OtBu) -OSu (10.0 g, 21.2 mmol) を添加し、反応を室温で一晩継続した。しかる後、ジクロロメタンで希釈し、有機層の飽和炭酸水素ナトリウムによる抽出 (3 x), 1 N 塩酸による洗浄 (2 x)、及び食塩水による洗浄 (1 x) を経て、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過及び減圧溶媒蒸発除去により、黄色泡状物を得た。それを、ジクロロメタンを溶離液として、SiO<sub>2</sub> 上で精製し、7.2 g の白色泡状物 (56% 収率) を得た。

<sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 (m, 5H, 芳香族), 7.05 (m, 1H, カルバマートNH), 5.64 (d, 1H, アミドNH), 5.05 (dd, 2H, ベンジル性CH<sub>2</sub>), 5.00 (m, 1H, カルバマートNH), 4.41 (m, 2H, 2a-H'), 3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.84 (dd, 1H, Asp b-H), 2.58 (dd, 1H, Asp b-H), 1.44 (3 s', 27H, 30C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20-1.85 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>' s)。

## 段階 b



N-Boc-L-Asp (β-OtBu) -L-Lys (ε-Cbz) -OtBu

Bu (4.97 g, 8.18 mmol) をメタノール (85 mL) に溶解後、窒素雰囲気下、10% Pd/C 触媒 (0.5 g) を加えた。この混合液を、水素雰囲気 (40 p.s.i.) 下、室温で6時間、振盪した後、反応混合液をセライトパッドを通してろ過した。ろ液を、減圧濃縮し、ふじ色の油状物を定量的収量で得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.03 (d, 1H, アミドNH), 5.74 (d, 2H, アミドNH), 4.42 (m, 2H, 2a-H' s), 2.84 (dd, 1H, Asp b-H), 2.62 (m, CH<sub>2</sub>N+Asp b-H), 1.44 (3 s', 27H, 30C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.20-1.85 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>' s); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 172, 171, 170, 156, 81.9, 81.6, 80.2, 52.7, 50.6, 41.6, 37.2, 33.0, 32.1, 28.1, 27.8, 27.7, 21.9。

## 段階 c



N-Cbz-L-Glu-OtBu (2.77 g, 7.45 mmol) と N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.51 g, 11.2 mmol) を DMF (55 mL) に溶解した。この溶液を氷浴中で冷却した後、EDC·HCl (1.57 g, 8.20 mmol) を加え、0℃で1時間、攪拌を継続した。次いで、N-Boc-L-Asp (b-OtBu) -L-Lys-OtBu (3.78 g, 7.45 mmol) と N-メチルモルホリン (0.68 g, 6.70 mmol, 1.0 mL) を、DMF (15 mL) に溶解した混合液を滴下した。完全に添加が終了した時点から、反応混合液を一晩攪拌し、温度は室温まで徐々に上がるのに任せた。この反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、得られた水性混合物を酢酸エチルで抽出 (3 x) した。この抽出液を合わせてから、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2 x)、水 (2 x)、1 N 塩酸 (2 x)、食塩水 (1 x) で洗浄し、しかる後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過及び溶媒の減圧蒸発処理を行い、黄色が

かった泡状物 (5.8 g, 94%収率) を得た。この物質は、陽子NMRでは十分純粋であり、さらなる精製を必要としなかった。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 7.29 (m, 5H, 芳香族), 7.04 (d, 1H, カルバマートNH), 6.10 (t, 1H, アミドNH), 5.91 (d, 1H, アミドNH), 5.70 (d, 1H, カルバマートNH), 5.07 (s, 2H, ベンジル性CH<sub>2</sub>), 4.38 (m, 3H, 3a-H'), 3.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.82 (dd, 1H, Asp b-H), 2.56 (dd, 1H, Asp b-H), 2.16 (m, 2H, Glu gCH<sub>2</sub>), 1.39 (3 s', s, 27H' s, 3OC (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.22-1.79 (m, 8H, 4CH<sub>3</sub>' s)。

Step d

N-Boc-L-Asp(β-OtBu)-L-Lys (ε-γ-L-Glu)



N-Boc-L-Asp (β-OtBu) -L-Lys (ε-γ-L-Glu (N-α-Cbz) -OBn) -OtBu (5.8 g, 7.01 mmol) を、メタノール (75 mL) に溶解し、窒素フラッシングした後、10% Pd/C 触媒 (0.5 g) を加えた。この混合液を水素雰囲気 (40 p.s.i) 下、室温で6時間振盪した後、反応液を、セライト製パッドを通して、ろ過し、ろ液を、減圧濃縮し、白色泡状物を定量的収率で得た。

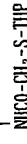
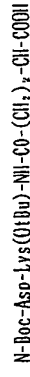
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (br

d, 1H, アミドNH), 7.41 (br d, 1H, アミドNH), 6.08 (br d, 1H, カルバマートNH), 4.54 (m, 1H, a-H), 4.28 (m, 1H, a-H), 3.61 (m, 1H, a-H), 3.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.67 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.37 (m, 2H, Asp b-H' s), 2.31 (m, 2H, Glu g-H' s), 1.39 (3 s' s, 27H' s, 3OC (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.19-1.72 (m, 8H, 4CH<sub>3</sub>' s) : <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 174, 173, 171.4, 171.3, 171.0, 156, 81.8, 81.4, 79.9, 54.2, 53.5, 50.6, 50.7, 38.8, 38.1, 32.0, 31.9, 28.0, 27.9, 27.8, 22.2。

段階 e

N-Boc-L-Asp(β-OtBu)-L-Lys (ε-γ-L-Glu (N-α-S-TIP-メルカプトアセチル) -OtBu

ε-



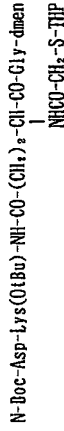
N-Boc-L-Asp (β-OtBu) -L-Lys (ε-γ-L-Glu (N-α-Cbz) -OBn) -OtBu (4.12 g, 6.84 mmol) を、1N 炭酸水素ナトリウム (20 mL) とジオキサン (20 mL) 混合液に懸濁させた。次いで、S-TIP-メルカプト酢酸のNH<sub>2</sub>Sエステル (1.78 g, 6.51 mmol) を加え、反応を、室温で一晩継続し、しかる後、ジオキサンを減圧除去した。残留水層を1N塩酸で酸性化し、生成物を酢酸エチルに抽出 (3 x) し、抽出液を合わせてから、1N塩酸 (2 x)、水 (2 x)、及び食塩水 (1 x) で洗浄し、しかる後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過及び減圧溶媒蒸発除去を経て、白色泡状物を得た。この生成物を、5% メタノール/2% 酢酸/ジクロロメタンを無勾配溶離液として、SiO<sub>2</sub>上で精製し、目的化合物 (2.1 g, 42% 単離収率) を得た。混合フラクションは破棄した。R<sub>f</sub> = 0.62 (20

%メタノール/ジクロロメタン)。

段階 f

N-Boc-L-Asp(β-OtBu)-L-Lys(ε-γ-L-Glu(N-α-S-THP-メルカプトアセチル)-Gly-dmen)-OtBu

ε-



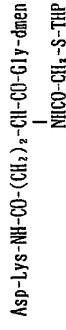
N-Boc-L-Asp(β-OtBu)-L-Lys(ε-γ-L-Glu(N-α-S-THP-メルカプトアセチル))-OtBu(1.91g, 2.51mmol)とN-ヒドロキスクシンイミド(0.32g, 2.76mmol)を、ジクロロメタン(40mL)に溶解した。引き続き、ジシクロヘキシルカルボジイミド(0.62g, 3.01mmol)を加え、反応を室温で一晩継続した。しかる後、反応混合液をろ過して、ジシクロヘキシル尿素を除去し、ろ液をジクロロメタンで希釈した。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで抽出(3x)し、食塩水で洗浄(1x)した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過及び減圧

下の溶媒の蒸発で、泡状生成物を得、それをさらに精製することなく、次の反応に使用した。トリエチルアミン(0.13g, 1.27mmol)の存在下、Gly-dmen塩酸塩(0.23g, 1.27mmol)をジクロロメタン(25mL)に懸濁させて調製した懸濁液に、得られた活性エステル(1.05g, 1.27mmol)を加え、溶解性改善のためにDMF(2mL)を加えた後、反応を室温で一晩継続し、しかる後、ジクロロメタンで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで抽出(3x)し、以後、水(1x)食塩水(1x)で洗浄してから、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過と減圧溶媒蒸発除去により、透明油状の目的化合物を0.99g(88%収率)得た。この化合物はNMRで十分に純度が高いことが認められた。さらなる精製は行わなかった。

段階 g

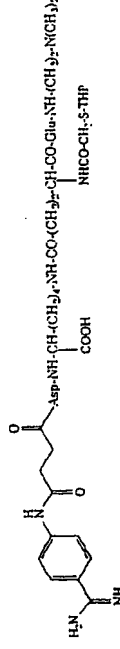
Asp-L-Lys(ε-γ-L-Glu(N-α-S-THP-メルカプトアセチル)-Gly-dmen)

ε-



N-Boc-L-Asp(β-OtBu)-L-Lys(ε-γ-L-Glu(N-α-S-THP-メルカプトアセチル))-Gly-dmen)-OtBu(0.99, 1.11mmol)を、1:1TFA/ジクロロメタン(各4mL)に溶解した。2時間後、減圧下、溶媒を除去し、残留物を、3%酢酸/水を移動相として、逆相C<sub>18</sub>クロマトグラフィーで精製し、300mgの生成物(34%収率)を得た。

段階 h



ABAS-L-Asp-Lys(ε-γ-L-Glu(N-α-S-THP-メルカプトアセチル)-Gly-dmen)

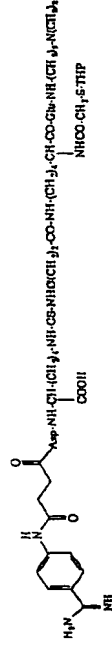
ABAS・HCl(104mg, 0.38mmol)をDMF(5mL)に溶解した。0℃に冷却した後、N-メチルモルホリン(39mg, 0.38mmol, 0.042mL)とクロロギ酸イソブチル(52mg, 0.38mmol)を添加した。1.5時間

間

攪拌した後、Asp-L-Lys(ε-γ-L-Glu(N-α-S-THP-メルカプトアセチル))-Gly-dmen(290, 0.36mmol)とN-メチルモルホリン(73mg, 0.72mmol)を加え、室温で一晩中、反応を継続した。しかる後、溶媒を減圧除去し、30%アセトニトリル/3%酢酸/水を無勾配溶離液として、残留物の逆相C<sub>18</sub>フラッシュクロマトグラフィー部分精製(R<sub>f</sub>=0.23, 60%アセトニトリル/3%酢酸/水)を行い、最終的には、HPLC精製を行って、残留した痕跡不純物を除去した。

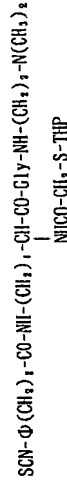
実施例 32

この実施例は、次式構造を有する化合物の段階的合成について述べたものである。



## 段階 a

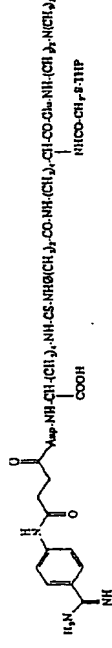
S-THP-メルカプトアセチル-Lys-(ε-(4-プロピオニルフェニル)チオシアネート)-Gly-dmen



S-THP-メルカプトアセチル-L-Lys-Gly-dmen・2TFA (1.32g, 2.00mmol) を、アセトニトリル (25mL) に溶解した。次いで、3-(p-イソチオシアナト-フェニル) プロピオニルクロリド (0.677g, 3.00mmol) / クロホルム (25mL) 溶液を加え、得られた反応混合液を1時間攪拌してから、炭酸カリウム (1.38g, 10.0mmol) を加えた。さらに1時間攪拌してから、水 (10mL) を加え、最後に、全反応時間4時間後に、減圧下、溶媒除去を行った。残留物を酢酸エチルに再溶解し、その有機液を10%炭酸水素ナトリウムで抽出した。その有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出 (2x) した。酢酸エチル抽出液を合わせ、それを10%炭酸水素ナトリウムで抽出 (2x) し、食塩水で洗浄 (1x) してから、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過及び減圧下の溶媒蒸発除去により、油状の半固体を得た。この粗生成物を、逆相C<sub>18</sub>上に予備吸着させ、この混合物を、25%アセトニトリル/水で充填された逆相C<sub>18</sub>カラムに、ドライローディングすることで精製した。溶離は、25%アセトニトリルから50%アセトニトリルまでのグラジエントで達成され、200mgの生成物 (16%収率) を得た。質量スペクトル (ESI) 621 (M+1)。

## 段階 b

ABAS-L-Asp-L-Lys phenylpropionyl-ε-Lys (N-α-S-THP-メルカプトアセチル)-Gly-dmenチオ尿素



S-THP-メルカプトアセチル-L-Lys-(ε-(4-プロピオニルフェニル)チオシアネート)-Gly-dmen (42mg, 68mmol) を、DMF (1.5mL) に溶解した。次いで、ABAS-L-Lys・2TFA (96mg, 140mmol) とトリエチルアミン (50mL) を添加し、室温で一晩、反応を継続した。しかる後、減圧下、溶媒の蒸発除去を行い、残留物を10%アセトニトリル/水に溶解し、同一溶媒系で充填された逆相C<sub>18</sub>カラムにロードした。10%アセトニトリルから20%アセトニトリルのグラジエント溶離で、28mgの生成物 (38%収率) が単離された。質量スペクトル (ESI) 1099 (M+1)。

## 実施例 33

活性化血小板に発現したGpIIb/IIIa受容体に対して高度の親和性を有するペプチド横鎖残基に化学的に連結したN3S-キレートを行なう99m-Tc標識分子を、インスタンキットと99m-ペルデクナタートから合成した。この標識分子は>95%の放射化学的純度を有し、かつ、最高6時間も安定である。正常人ボランティアでの研究では、急速な血液クリアランスが観察され (t<sub>1/2</sub> = 11±4min)、広範な肝臓への取り込み (31.7±1.6%i.d. 30分

p.i.) が認められた。この手順操作の目的は、人体内での新血栓の造影に対する標識化合物の評価を行うことにある。7人の患者 (3人は男性、4人は女性、58±12歳) について、下肢痛に基づく深部静脈血栓症の診断、繊維素分解生成物 (D-二量体) >2.3μg/mL、及び陽性圧縮 (positive compression) 超音波像試験で検討した。標識化合物 (15-20mCi Tc-99m) を、記録 (euroliment) の二時間以内に、各患者に投与した。全身体画像を、30及び60分p.i. で得た。罹患下肢と反対側の下肢間の活用率を計算した。トレーサー蓄積は、全の場合、診断結果と一致した。罹患下肢/対側下肢活用率は30分で1.82

±0.58、60分で1.96±0.73（正常時はそれぞれ、0.98±0.004及び0.99±0.005）であった。これらの結果から、この種のTc-99m化合物が新鮮血栓の造影剤として有望であることを示している。

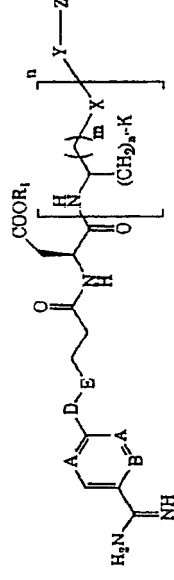
【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成10年6月25日（1998.6.25）

【補正内容】

# 請求の範囲

1. 哺乳動物体内で、活性化された血小板を含む血栓の部位に局在する放射性医薬品において、血栓中の血小板に特異的に結合することのできる線状擬似ペプチド含有リガンドおよび擬似ペプチド含有リガンドと錯生成した放射性核種からなり、前記リガンドは構造：



式中、Aは—CH—または—N—であり、そしてBは—CH—または—N—であるが、ただしAが—N—、Bが—CH—である場合、またBが—N—である場合には、Aは—CH—であることを条件とし；—D—E—は—NHCO—でありR<sub>1</sub>は水素、C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>—アルキル、またはアルキルオキアルキルであり；Kは水素、カルボキシル、C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>—アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族、あるいはアルキレンまたは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、ジアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つで置換されたアルキレンであり；XはNH、CO、SまたはOであり；YはNH、CO、CS、CONH、CSNH、NHCO、NHCS、CONHφ（CH<sub>2</sub>）<sub>1-4</sub>、CONH、CONH（CH<sub>2</sub>）<sub>1-4</sub>、CONH、CSNHφ（CH<sub>2</sub>）<sub>1-4</sub>、CONH、またはCSNH（CH<sub>2</sub>）<sub>1-4</sub>、CONHであるが、ただしXがSであるとき、XとYとは異なり、XがOであるとき、YはCOであり、XがSであるとき、YはS、COまたは

C、Sであり、XがNHであるとき、YはCO、CONH、CSNH、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、CONH、

CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、CONHであり、XがNHであるとき、YはNH、NHCOまたはNHCSでなく、XがCOであるとき、YはNH、OまたはSであり、XがCOであるとき、YはCO、CS、CONH、CSNH、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>、CONHではないことを条件とし；nは0-5であり；n'は0か2であり；mは0-10であり；そしてZは放射性核種を共有結合でつなぐことのできる金属結合基である、を有する上記放射性医薬。

2. 放射性核種は67Ga、111In、99mTc、169Yb、186Re、90Y、67Cu、186Re、188Re、169Er、121Sn、127Te、143Pr、198Au、109Pd、165Dy、32P、142Pr、および153Smからなる群から選ばれる、請求項1記載の放射性医薬。

3. 放射性核種は99mTcである、請求項2記載の放射性医薬。

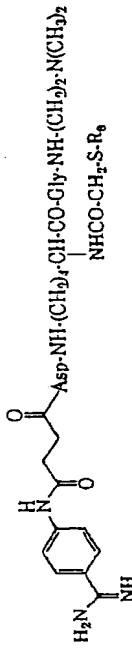
4. 請求項1記載の放射性医薬において、ZはR<sub>2</sub>-NH-CH(R<sub>1</sub>)-[CH(R<sub>1</sub>)]<sub>r</sub>-CO-NH-AA<sub>1</sub>-NH(CH-L)<sub>p</sub>...-(CH-L)<sub>p</sub>'...-L'〔式中、R<sub>2</sub>はCONH(R<sub>3</sub>)-S-R<sub>6</sub>であり；R<sub>3</sub>はH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sub>7</sub>であり；pは1-5であり；R<sub>7</sub>は水素、第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、またはイミンであり；R<sub>6</sub>は水素、脂肪族または芳香族アシル、アセトアミドアルキル、ベンズアミドアルキル、非置換または置換テトラヒドロピラニル、非置換または置換テトラヒドロフランニル、またはアルコキシアルキルであり；R<sub>3</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Q〔式中、p'は0-6であり、QはYに付着させるための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリール基である）であり；R<sub>4</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-T〔式中、sは0-6であり、TはYに付着させるための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリール基である）であり；p''は0、1であり、もしp''が

1であるならばQまたはTで定義され

た基のうちのただ一つのみがYに付き；AA<sub>1</sub>は天然または非天然α-アミノ酸またはβ-アミノ酸であり；L、L'は水素、カルボキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つを有するアルキレンであり；p'''は0-3であり；p''''は0-3であり；L''は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、の...一つを有するアルキレンである〔式中、p''は0、1であり、もしp''が

5. AおよびBはCHである、請求項4記載の放射性医薬。

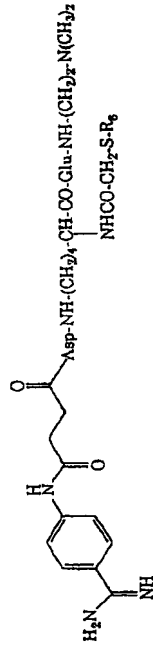
6. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>6</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフランニル、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、

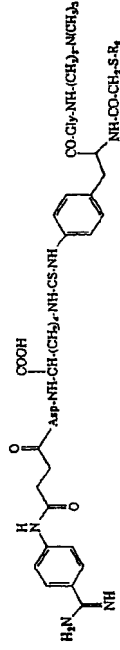
を有する、請求項5記載の放射性医薬。

7. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



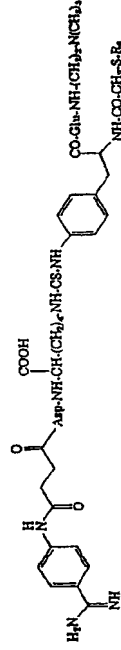
式中、R<sub>6</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラン、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項5記載の放射性医薬。

8. 擬似ペプチド含有リガンドは構造：



式中、R<sub>6</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラン、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項5記載の放射性医薬。

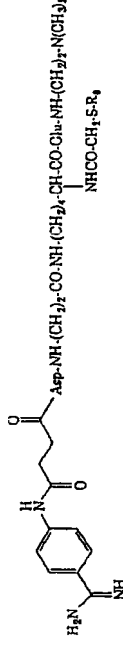
9. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>6</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラン、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアル

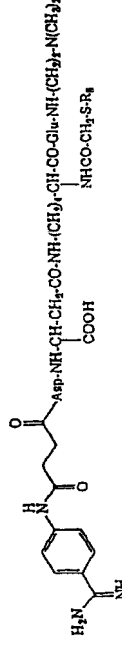
キル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項5記載の放射性医薬。

10. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



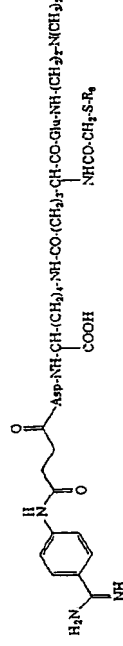
式中、R<sub>6</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラン、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項5記載の放射性医薬。

11. 擬似ペプチド含有リガンドは構造：



式中、R<sub>6</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラン、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項5記載の放射性医薬品。

12. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：

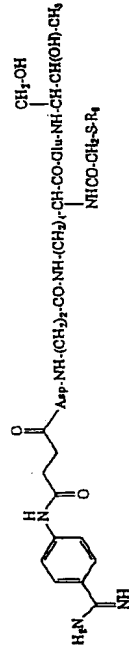




式(4)、R<sub>1</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラン、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な炭酸保護基である、

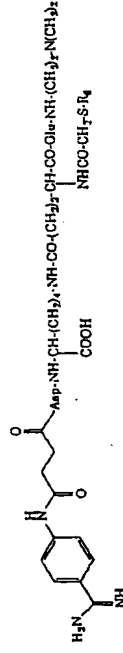
を行す。請求項5記載の放射性医薬。

13 疑似ペプチド含有リガンドは、構造:



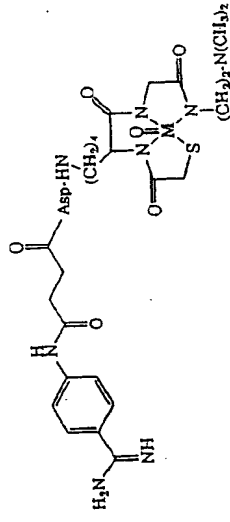
式で、 $R_1$ は水素、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラン、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、ベンゾイル、および置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、

14. 疑似ペプチド含有リガンドは、構造：



式で、R<sub>1</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラン、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な臨質保護基である、  
を有する、請求項5記載の放射線医薬。

15 放射状核種と疑似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：

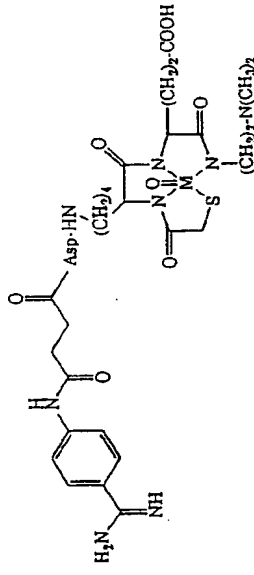


式、MIは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 90Y, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, 及び153Sm

からなる群から選ばれる、

を有する、請求項5記載の放射性医薬。

16. 放射能性核種と類似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：

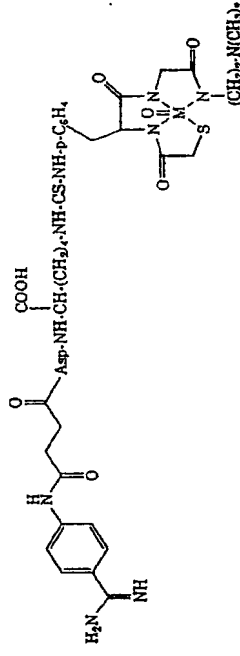


式、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 90Y, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Sm

からなる群から選ばれる、

を有する、請求項5記載の放射性医薬。

17. 放射活性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：



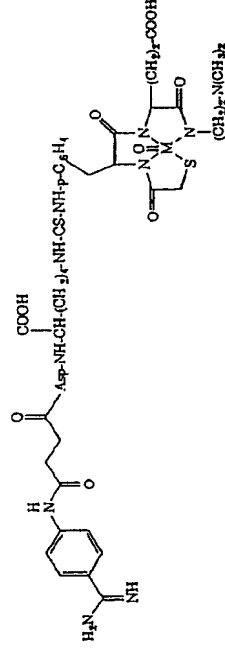
式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 9

OY, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Smから選ばれる、

からなる群から選ばれる、

を有する、請求項5記載の放射性医薬。

18. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：

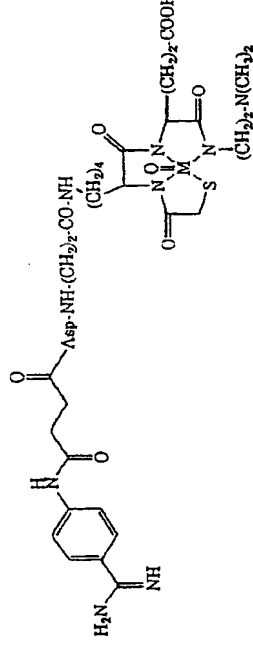


式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 9

OY, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Smからなる群から選ばれる、

を有する、請求項5記載の放射性医薬。

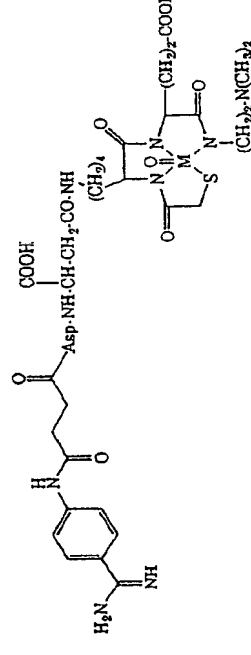
19. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：



式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 9 OY, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Smからなる群から選ばれる、

を有する、請求項5記載の放射性医薬。

20. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：

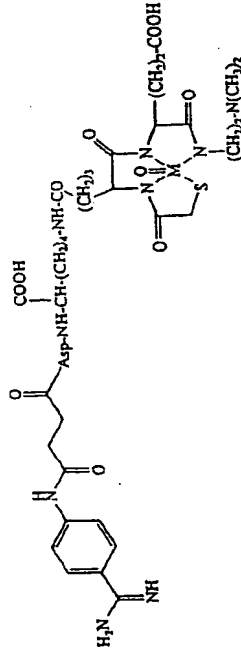


式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 9

OY, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Smからなる群から選ばれる、

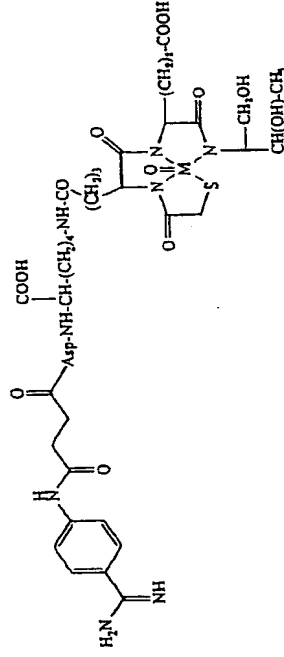
を有する、請求項5記載の放射性医薬。

21. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：



式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 90Y, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Smからなる群から選ばれる、を有する、請求項5記載の放射性医薬。

## 22. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：

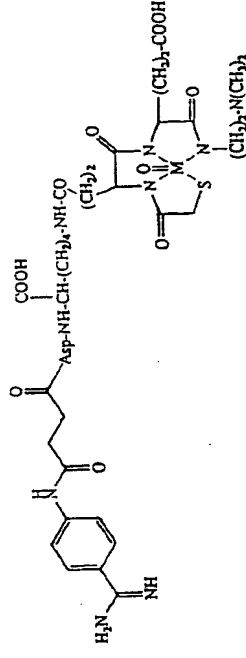


式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 90Y, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Sm

からなる群から選ばれる、

を有する、請求項5記載の放射性医薬。

## 23. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：

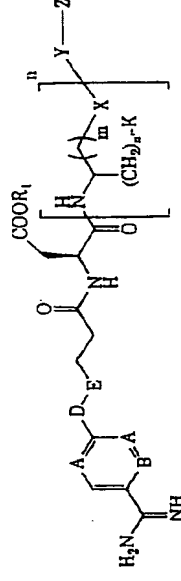


式中、Mは67Ga, 111In, 99mTc, 169Yb, 186Re, 90Y, 67Cu, 186Re, 188Re, 169Er, 121Sn, 127Te, 143Pr, 198Au, 109Pd, 165Dy, 32P, 142Pr, および153Sm

からなる群から選ばれる、

を有する、請求項5記載の放射性医薬。

## 24. 構造：

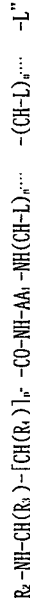


式中、Aは-CH-または-N-であり、そしてBは-CH-または-N-であるが、ただしAが-N-、Bが-CH-であるとき、またBが-N-であるときは、Aは-CH-であることを条件とし、-D-E-は-NHCO-であり；R<sub>1</sub>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、またはアシルオキシアルキルであり；Kは水素、カルボキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族、あるいはアルキレンまたは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エスデル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、ジアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコ

キシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つで置換されたアルキレンであり；XはNH、CO、S、またはOであり；YはNH、CO、CS、CONH、CSNH、NHCO、NHCs、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> CONH、CSNHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> CONHであり、XがNHであるとき、YはN、YはNH、NHCOまたはNHCsでなく、XがCOであるとき、YはN、H、OまたはSであり、またXがCOであるとき、YはCO、CS、CONH、CSNH、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> CONH、CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> CONH、CONHΦ(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> CONH、またはCSNH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> CONHではないことを条件とし；nは0-5であり；

n'は0か1であり；mは0-10であり；そしてZは放射性核種を共有結合でつなぐことのできる金属結合基である、  
を有する放射性医薬製造用リガンド組成物。

25. 請求項24記載のリガンドにおいて、Zは



〔式中、R<sub>2</sub>はCOCH(R<sub>3</sub>)-S-R<sub>6</sub>であり；R<sub>3</sub>はH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sub>7</sub>であり；pは1-5であり；R<sub>1</sub>は水素、第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、またはイミンであり；R<sub>6</sub>は水素、脂肪族または芳香族アシル、アセトアミドアルキル、ベンズアミドアルキル、非置換または置換テトラヒドロピラニル、非置換または置換テトラヒドロフラン、またはアルコキシアルキルであり；R<sub>3</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Q〔式中、p'は0-6であり、QはYに付着させるための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリー

ルまたは置換アリールである)であり；R<sub>4</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-T〔式中、sは0-6であり、TはYに付着させるための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリール基である)であり；p''は0、1であり、もしp''が1であるならばQまたはTで定義された基のうちのただ一つのみがYに付き；A<sub>1</sub>は天然または非天然α-アミノ酸またはβ-アミノ酸であり；L、L' = 水素、カルボキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキルの一つを有するアルキレンであり；p'''は0-3であり；p''''は0-3であり；L''は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式

または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つを有するアルキレンである)である、L、L'記リガンド。

26. AおよびBはCHである、請求項25記載のリガンド。

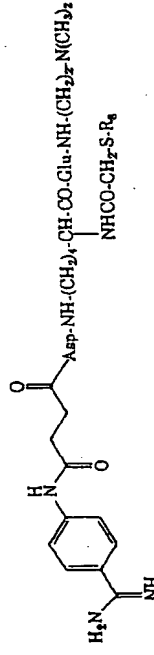
27. 構造：



式中、R<sub>6</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テ

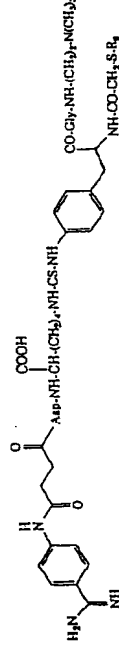
ラヒドロフラニル、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイル、および置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項26記載のリガンド。

## 28. 構造:



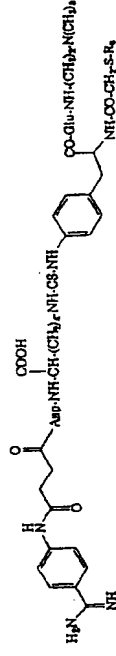
式中、R<sub>6</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラニル、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項26記載のリガンド。

## 29. 構造:



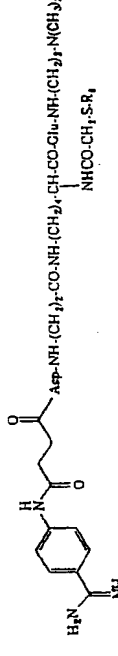
式中、R<sub>6</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラニル、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項26記載のリガンド。

## 30. 構造:



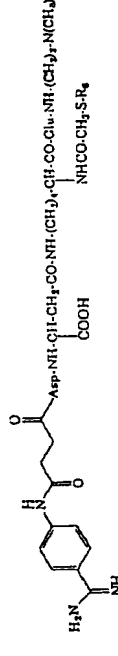
式中、R<sub>6</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラニル、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイル、および置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項26記載のリガンド。

## 31. 構造:



式中、R<sub>6</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラニル、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項26記載のリガンド。

## 32. 構造:

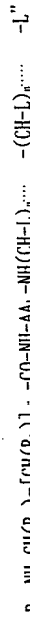


式中、R<sub>6</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラニル、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、



$\text{H}\Phi(\text{CH}_2)_1, \text{CONH}, \text{CONH}(\text{CH}_2)_1, \text{CONH}, \text{CSNH}\Phi(\text{CH}_2)_1, \text{CONH}$ , または  $\text{CSNH}(\text{CH}_2)_1, \text{CONH}$  であり、XがNHであるとき、YはNH、NHCOまたはNHCSでなく、XがCOであるとき、YはNH、OまたはSであり、XがCOであるとき、YはCO、CS、CONH、CSNH、CONH $\Phi(\text{CH}_2)_1, \text{CONH}, \text{CONH}(\text{CH}_2)_1, \text{CONH}, \text{CSNH}\Phi(\text{CH}_2)_1, \text{CONH}$ , または  $\text{CSNH}(\text{CH}_2)_1, \text{CONH}$  ではないことを条件とし；nは0-5であり；n'は0か1であり；mは0-10であり；そしてZは放射性核種を共有結合でつなぐことのできる金属結合基である、を有する上記キット。

39. 請求項36記載のキットにおいて、Zは



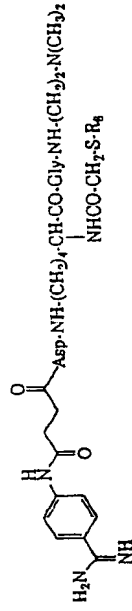
(式中、R<sub>2</sub>はCONH(R<sub>3</sub>)-S-R<sub>6</sub>であり；R<sub>3</sub>はH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sub>7</sub>であり；pは1-5であり；R<sub>7</sub>は水素、第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、またはイミンであり；R<sub>6</sub>は水素、脂肪族または芳香族アシル、アセトアミドアルキル、ベンズアミドアルキル、非置換または置換テトラヒドロピラニル、非置換または置換テトラヒドロフラニル、またはアルコキシアルキルであり；R<sub>1</sub>は(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Q(式中、p'は0-6であり、QはYに付着させるための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリールである)であり；R<sub>4</sub>は

(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>、-T(式中、sは0-6であり、TはYに付着させるための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリール基である)であり；p''は0、1であり、もしp''が1であるならば、QまたはTで定義された基のうちのただ一つのみがYに付き；AA<sub>1</sub>は天然または非天然α-アミノ酸またはβ-アミノ酸であり；L、L'は水素、カルボキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニ

ド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つを有するアルキレンであり；p'''は0-3であり；p''''は0-3であり；L''は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アルアルキル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルキル、モノアミノアルキル、ジアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、メルカプトアルキル、またはアルキルチオアルキル、の一つを有するアルキレンである]である、上記キット。

40. AおよびBはCHである、請求項39記載のキット。

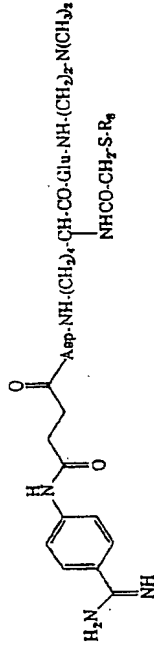
41. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：

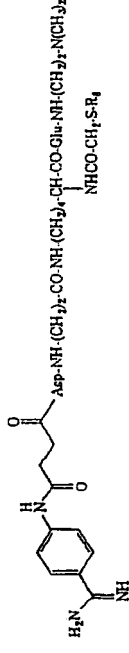


式中、R<sub>4</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラニル、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイル、および置換ベン

ズイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項40記載のキット。

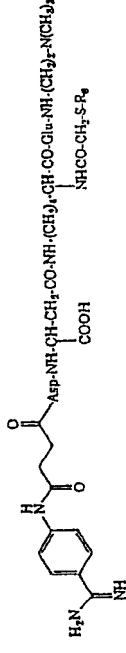
42. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：





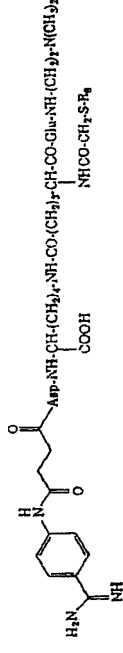
式中、R<sub>8</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラン、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項40記載のキット。

46. 疑似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>8</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラン、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項40記載のキット。

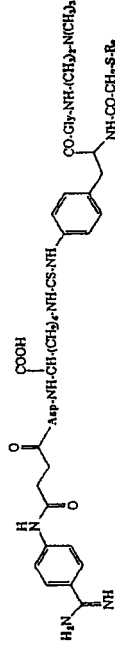
47. 疑似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>8</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラン、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、

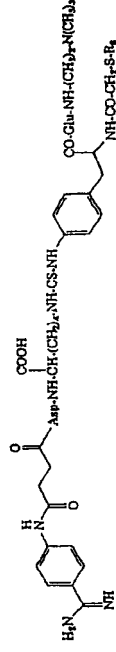
式中、R<sub>8</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラン、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項40記載のキット。

43. 疑似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>8</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラン、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項40記載のキット。

44. 疑似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、R<sub>8</sub>は水素、エトキシエチル、メトキシメチル、置換および非置換テトラヒドロフラン、置換および非置換テトラヒドロピラニル、アセトアミドアルキル、例えばアセトアミドメチル、アルカノイル、ベンゾイルおよび置換ベンゾイルから選ばれる適当な硫黄保護基である、を有する、請求項40記載のキット。

45. 疑似ペプチド含有リガンドは、構造：



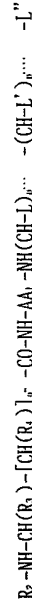


$n'$  は0か1であり； $m$ は0-10であり；そして $Z$ は放射性核種を共有結合でつなぐことのできる金属結合基である、を有する上記使用。

51. 放射性核種は ${}^67\text{Ga}$ 、 ${}^{111}\text{In}$ 、 ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ${}^{169}\text{Yb}$ 、および ${}^{86}\text{Re}$ からなる群から選ばれる、請求項50記載の使用。

52. 放射性核種は ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ である、請求項51記載の使用。

53. 請求項50記載の方法において、 $Z$ は



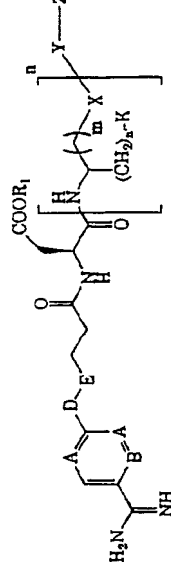
[式中、 $\text{R}_2$ は $\text{CONH(R}_5\text{)-S-R}_6$ であり； $\text{R}_5$ は $\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{-R}_7$ であり； $p$ は1-5であり； $\text{R}_7$ は水素、第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、またはイミンであり； $\text{R}_6$ は水素、脂肪族または芳香族アルシル、アセトアミドアルシル、ベンズアミドアルシル、非置換または置換テトラヒドロピラニル、非置換または置換テトラヒドロフランニル、または置換アルコキシアルシルであり； $\text{R}_3$ は $(\text{CH}_2)_r\text{-Q}$  (式中、 $r'$ は0-6であり、 $\text{Q}$ は $\text{Y}$ に付着させるための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリールである)であり； $\text{R}_4$ は $(\text{CH}_2)_s\text{-T}$  (式中、 $s$ は0-6であり、 $\text{T}$ は $\text{Y}$ に付着させるための水素、アルキレンまたは置換アルキレン、アリールまたは置換アリール基である)であり； $p''$ は0、1であり、もし $p''$ が1であるならば、 $\text{Q}$ または $\text{T}$ で定義された基のうちのただ一つのみが $\text{Y}$ に付き； $\text{AA}_1$ は天然または非天然 $\alpha$ -アミノ酸または $\beta$ -アミノ酸であり； $\text{L}$ 、 $\text{L}'$ 、 $\text{L}''$ は水素、カルボキシル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルシル、アルアルシル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルシル、モノアミノアルシル、ジアミノアルシル、ヒドロキシアルシル、アルコキシアルシル、ヒドロキシカルボニルアルシル、アルコキシカルボニルアルシル、メルカプトアルシル、またはアルキルチオアルシル、

の一つを有するアルキレンであり； $p'''$ は0-3であり； $p''''$ は0-3であり； $\text{L}''$ は水素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルシル、アルアルシル、置換または非置換芳香族基、あるいは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノアルシル、モノアミノアルシル、ジアミノアルシル、ヒドロキシアルシル、アルコキシアルシル、ヒドロキシカルボニルアルシル、アルコキシカルボニルアルシル、メルカプトアルシル、またはアルキルチオアルシル、の一つを有するアルキレンである)である、上記使用。

54.  $\text{A}$ および $\text{B}$ は $\text{CH}$ である、請求項53記載の使用。

55. 擬似ペプチド含有リガンドは、請求項6から請求項14のいずれかに記載のものから選ばれる、請求項54記載の使用。

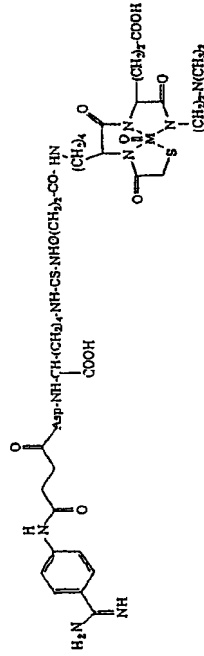
56. 血栓を除去するために十分な時間にもたり血栓の部位に局在する治療用放射線核種と鉛生成させた治療上有効な量の線状擬似ペプチド含有リガンドの、血栓部位へ放射線療法を施すための薬剤調製のための使用において、擬似ペプチド含有リガンドは構造：



式中、 $\text{A}$ は $-\text{CH}-$ または $-\text{N}-$ であり、そして $\text{B}$ は $-\text{CH}-$ または $-\text{N}-$ であるが、ただし $\text{A}$ が $-\text{N}-$ 、 $\text{B}$ が $-\text{CH}-$ である場合、また $\text{B}$ が $-\text{N}-$ である場合には、 $\text{A}$ は $-\text{CH}-$ であることを条件とし； $-\text{D}-\text{E}-$ は $-\text{NHCO}-$ であり； $\text{R}_1$ は水素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルシル、またはアシルオキシアルシルであり； $\text{K}$ は水素、カルボキシル、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルシル、アルアルシル、置換または非置換芳香族、あるいはアルキレンまたは置換アルキレン、即ち次の置換基：第一級アミン、第二級アミン、環式または非環式第三級アミン、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、エーテル、チオール、チオエーテル、グアニド、イミン、アミノ

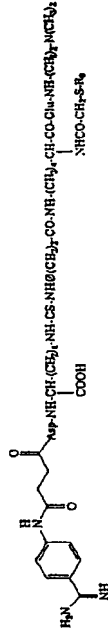


61. 放射性核種と擬似ペプチド含有リガンドとの錯体は、構造：



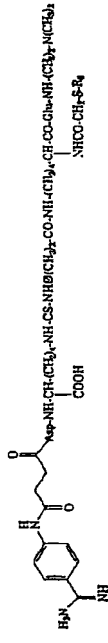
式中、 $R_*$ は前に定義した通りである、  
を有する、請求項5記載の放射性医薬品。

62. 構造：



式中、 $R_*$ は前に定義した通りである、  
を有する、請求項26記載のリガンド。

63. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、 $R_*$ は前に定義した通りである、  
を有する、請求項40記載のキット。

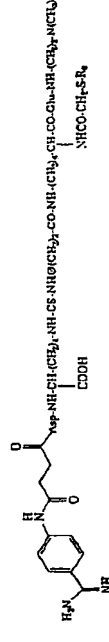
64. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、 $R_*$ は前に定義した通りである、

を有する、請求項54記載の使用。

65. 擬似ペプチド含有リガンドは、構造：



式中、 $R_*$ は前に定義した通りである、  
を有する、請求項59記載の使用。

【國際調查報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 97/09292

INTERNATIONAL SEARCH REPORT A. CLASSIFICATION OF THE INVENTION IPC 6 A01K 1/00		B. FIELD OF SEARCH IPC 6 A61K 007K		C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category: Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Dated in date No.	
Y	NO. 94 05694 A (SEARLE & CO.; ZABLOCKI JEFFERY ALAN (US); TJONG FOE SIONG (US)) 17 MARCH 1994 see claims 1, 13; examples 1-3, 7-11 see page 4-41	1-90					
Y	EP 0 502 536 A (SEARLE & CO) 9 September 1992 see claims 1, 17, 22; examples 10, 2-4, 6-11 see page 20-21 --- -/-	1-90					
A. CLASSIFICATION OF THE INVENTION IPC 6 A01K 1/00		B. FIELD OF SEARCH IPC 6 A61K 007K		C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category: Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Dated in date No.	
Y	NO. 94 05694 A (SEARLE & CO.; ZABLOCKI JEFFERY ALAN (US); TJONG FOE SIONG (US)) 17 MARCH 1994 see claims 1, 13; examples 1-3, 7-11 see page 4-41	1-90					
Y	EP 0 502 536 A (SEARLE & CO) 9 September 1992 see claims 1, 17, 22; examples 10, 2-4, 6-11 see page 20-21 --- -/-	1-90					

From PCT/SA210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(122)

PCT/US 97/09292

<p>C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <p>Category 1</p> <p>Division of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages</p> <p>Referred to document</p>	
Y, P	<p>RAJAPATHY N ET AL: "SYNTHESIS, EVALUATION AND TC-99m COMPLEXATION OF A HYDRAZINONITRILYL CONJUGATE OF A GP 11B/IIIa ANTAGONIST CYCLIC PEPTIDE FOR THE DETECTION OF DEEP VEIN THROMBOSIS" BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 7, no. 8, 1997, pages 955-960, XP002050944 see page 956, paragraph 2 - page 957; examples 4A, 4B, 4C; table 1 see abstract</p>
Y	<p>WO 95 33496 A (DIATECH INC) 14 December 1995          ---          see abstract          see claims 1-4, 7, 8; examples 3, 4; table 1</p>
Y	<p>WO 95 33497 A (DIATECH INC) 14 December 1995          ---          see claims 1-3, 14, 15, 24, 25; examples 4-6; table 1</p>
A	<p>US 5 562 895 A (POLLAK ALFRED, ET AL) 2 September 1997          ---          see claims 1-4          see page 4          see page 25; example 34          &amp; WO 96 03427 A 8 February 1996</p>
A	<p>US 5 332 726 A (KLEIN SCOTT I ET AL) 26 July 1994          ---          see claims 4-8, 13; examples 2, 5, 8, 12, 15; table 1</p>
L	<p>ZARLOCKI, J. A. ET AL: "Potent in vitro and in vivo inhibitors of platelet aggregation based upon the Arg-Gly-Asp-Phe sequence of fibrinogen. A proposal on the nature of the binding interaction between the Arg-guanidine of RGD mimetics and the platelet GP 11b/IIIa receptor" J. MED. CHEM., vol. 36, no. 13, 25 June 1993, pages 1811-1819, XP000574750 see abstract</p>
L	<p>WO 95 01371 A (NIPPON STEEL CORP., SATO YOSHIMI (JP); HAYASHI YOSHIO (JP); KATADA) 12 January 1995          ---          see abstract</p>

Case 1:20-cv-01007 Document 1-1 Filed 07/27/20 Page 1 of 1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

<p><b>Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)</b></p> <p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(b) for the following reasons:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 1-7, 26-29, 39-45, 55-60, 70-76 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 1-7, 26-29, 39-45, 55-60, 70-76 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: 1-7, 26-29, 39-45, 55-60, 70-76 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 54(e).</p>	
<p><b>Box II Observations where utility of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)</b></p> <p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all resubmittable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all resubmittable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim No.:</p>	
<p>Remark on Prior Art</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	<p>Remark : Although claim(s) 55-69 are directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.</p> <p>Remark : Although claims 70-85 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.</p>

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

Claims Nos.: 1-7, 26-29, 39-45, 55-60, 70-76

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

In view of the large number of compounds, which are defined by the general definition in the independent claims, the search had to be restricted for economic reasons. The search was limited to the compounds for which pharmacological data was given and/or the compounds mentioned in the claims, and to the general idea underlying the application (see Guidelines, Part B, Chapter III, paragraph 3.6).

Moreover a chemical compound should be defined by its structure and exceptionally by its parameters. The characterization of a chemical product solely by its parameters (as the wording of claims 1-90: sulfur protecting group) should be done only when the product cannot be adequately defined in another way

Remark : Although claim(s) 55-69

are directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Remark : Although claims 70-85

are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent document cited in search report		Patent family member(s)		Publication date	Patent Application No. PCT/US 97/09292
WO 9405694 A	A	US 5354738 A		11-10-94	PCT/US 97/09292
		AT 161017 T		15-12-97	
		AU 5090393 A		29-03-94	
		CA 2140927 A		05-03-94	
		DE 69315699 D		22-01-98	
		EP 0659193 A		28-06-95	
		JP 8501899 T		06-02-96	
		AT 114878 I		15-12-94	
		AU 662142 B		24-08-95	
		AU 1666592 A		06-10-92	
EP 0502536 A	A	CA 2099994 A		07-09-92	PCT/US 97/09292
		DE 69280765 D		12-01-95	
		DE 69280765 T		04-05-95	
		EP 0574545 A		22-12-93	
		ES 2065182 T		01-02-95	
		JP 6585497 T		23-06-94	
		MX 9203551 A		01-09-92	
		US 5481821 A		02-01-96	
		WO 9215607 A		17-09-92	
		AU 2764295 A		04-01-90	
WO 9533496 A	A	CA 2191949 A		14-12-95	PCT/US 97/09292
		EP 0772469 A		14-05-97	
		ZA 9504549 A		26-02-96	
		AU 2694495 A		04-01-96	
		BR 9507917 A		12-08-97	
		CA 2191951 A		14-12-95	
		EP 0804252 A		05-11-97	
		ZA 9504548 A		15-03-96	
		AU 2301195 A		22-02-96	
		CA 2194551 A		08-02-96	
US 5662885 A	A	WO 9683427 A		08-02-96	PCT/US 97/09292
		EP 0772628 A		14-05-97	
		NO 970273 A		12-03-97	
		US 4952562 A		28-08-90	
		AU 646411 B		24-02-94	
		US 5332726 A		26-07-94	
		AU 646411 B		24-02-94	
		US 5332726 A		26-07-94	
		AU 646411 B		24-02-94	
		US 5332726 A		26-07-94	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent document cited in search report		Patent family member(s)		Publication date	Patent Application No. PCT/US 97/09292
US 5332726 A	A	AU 6539199 A		28-04-91	PCT/US 97/09292
		CA 2066947 A		30-03-91	
		EP 0494248 A		15-07-92	
		JP 5509954 T		25-02-93	
		WO 9104746 A		18-04-91	
		AU 673497 B		14-11-96	
		AU 2814392 A		02-11-92	
		CA 2187888 A		29-09-92	
		EP 0577775 A		12-01-94	
		JP 6506699 T		28-07-94	
WO 9581371 A	A	MX 9281416 A		01-10-92	PCT/US 97/09292
		WO 9217196 A		15-10-92	
		AU 6982594 A		24-01-95	
		JP 7097397 A		11-04-95	
		US 5332726 A		26-07-94	
		AU 646411 B		24-02-94	
		US 5332726 A		26-07-94	
		AU 646411 B		24-02-94	
		US 5332726 A		26-07-94	
		AU 646411 B		24-02-94	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I A 61 K 49/02	特コード (参考) B C
(81)指定国 DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF , CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, S D, SZ, UG), EAC(AM, AZ, BY, KG, KZ , MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU , AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, G B, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG , KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, NG, MK, MN, MW, MX, N O, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG , SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF , CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, S D, SZ, UG), EAC(AM, AZ, BY, KG, KZ , MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU , AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, G B, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG , KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, NG, MK, MN, MW, MX, N O, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG , SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU		
(72)発明者 ファイジェン, ラリー, ビー, アメリカ合衆国60062 イリノイ州ワウコ ンダ, レイクショア コート 25765			
(72)発明者 フリッ, ダニエル, リー アメリカ合衆国63005 ミズーリ州クラ クソン バレイ, ケールスデール ドライ ブ 16868			
(72)発明者 ニードルマン, フィリップ アメリカ合衆国63141 ミズーリ州クル ブ コウアー, ニュー サレム 326			
(72)発明者 スリニバサン, アナンサチャリ アメリカ合衆国63004 ミズーリ州セント チャールズ, ウッドミア ドライブ 332			
(72)発明者 ザブロッキイ, ジェフリー, アラン アメリカ合衆国80026 コロラド州ラファ イエット, ロッジウッド レーン 385			
(72)発明者 スクミッド, ミシェル, エイ, アメリカ合衆国62223 イリノイ州ベレ レ, ヒッコリイ マナー 417			